FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1889 N° 328

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Lundi 22 juillet 1889, à 1 heure

Par ALEXANDRE-VICTOR-JOSEPH GAUDINAU

Né à Bayonne, le 17 janvier 1860

Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Denis

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

LA MÉTHYLACÉTANILIDE

(EXALGINE)

Président : M. DAMASCHINO, professeur.

Juges MM. STRAUS, professeur.
CHAUFFARD et BLANCHARD, agrégés.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, Rue Casimir-Delavigne, 2.

1889

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen .... M. BROUARDEL.

Professeurs .... MM.

Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DAMASCHINO. DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale	GUYON. LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	DUPLAY.
Pharmacologie	REGNAULD.
Thérapeutique et matière médicale	HAYEM.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale	STRAUS.
Clinique médicale	SEE (G.). POTAIN. JACCOUD. PETER.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALL.
Clinique des maladies nerveuses	CHARCOT.
Clinique chirurgicale	RICHET. VERNEUIL. TRELAT. LE FORT.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Clinique d'accouchements	TARNIER. PINARD.
Clinique des maladies syphilitiques	FOURNIER.

Professeurs honoraires : MM. GAVARRET, SAPPEY, HARDY et PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALLET.	GUEBHARD.	PEYROT.	REYNIER.
BLANCHARD.	HANOT.	POIRIER, Chef des travaux anatomiques.	RIBEMONT-DESSAIGNES.
BOUILLY.	HANRIOT.	POUCHET	ROBIN (Albert)
BRISSAUD.	HUTINEL.	QUENU.	SCHWARTZ.
BRUN.	JALAGUIER.	QUINQUAUD.	SEGOND.
BUDIN.	JOFFROY.	RAYMOND.	TROISIER.
CAMPENON.	KIRMISSON.	RECLUS.	VILLEJEAN.
CHAUFFARD.	LANDOUZY.	REMY.	
DEJERINE.	MAYGRIER.		

Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à eurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE BIEN-AIMÉ

A LA MÉMOIRE PIEUSE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE CEUX QUI M'ONT ÉTÉ CHERS

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A CEUX QUI ME SONT UNIS PAR UNE AMITIÉ SINCÈRE

A M. LE DOCTEUR DUJARDIN-BEAUMETZ

Médecin de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOCTEUR DAMASCHINO

Professeur de Pathologie interne à la Faculté de Paris
Médecin de l'Hôpital Laënnec
Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE DOCTEUR FÉLIX GUYON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE DOCTEUR C.-E. SCHWARTZ

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Ancien Prosecteur de l'Amphithéâtre d'Anatomie des Hôpitaux de Paris

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MESSIEURS LES DOCTEURS

DUPUY, Médecin

ET

LEROY DES BARRES, Chirurgien

de l'Hôpital de Saint-Denis

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

LA MÉTHYLACÉTANILIDE

(EXALGINE)

INTRODUCTION

L'étude sur l'*exalgine* ou *méthylacétanilide*, que notre maître, M. Dujardin-Beaumetz a bien voulu nous confier, n'a pas été entreprise au hasard, elle est au contraire le résultat d'un travail d'ensemble, commencé il y a déjà cinq ans par M. Dujardin-Beaumetz et son chef de laboratoire le Dr Bardet, sur l'action pharmacodynamique des corps dérivés de la série aromatique.

L'œuvre que nous avons accomplie est modeste, nous avons seulement suivi avec soin les essais entrepris depuis près d'un an sur l'exalgine, recueilli les observations, collationné les expériences faites au laboratoire et collaboré à leur mise en train, c'est seulement cette part du travail d'ensemble, que nous allons mettre en

lumière, mais avant de commencer cette exposition il nous a paru utile de résumer les considérations de thérapeutique générale qui ont dirigé les recherches de ces messieurs et donné naissance à la découverte des propriétés analgésiques très intéressantes de l'exalgine.

C'est seulement en 1865 que la série aromatique a fait son entrée dans la thérapeutique, avec l'acide phénique, employé par Lister comme antiseptique. Depuis on a reconnu à ce corps des propriétés antithermiques notables et même des propriétés analgésiques, mais, c'est surtout comme antiseptique qu'il a continué à être employé. Depuis cette époque les travaux de synthèse de la chimie organique ont introduit en thérapeutique un nombre considérable de produits très actifs, parmi lesquels, pour ne citer qu'un petit nombre, la *résorcine*, les *naphtols*, l'*aniline*, la *kaïrine*, la *thalline*, la *diméthyloxyquinirine* ou *antipyrine*, l'*acétanilide* ou *antifébrine*, la *pyrodine*, *acétphénéthydine* ou *phénacétine*, la *méthylacétanilide* ou *exalgine*.

On a pu alors reconnaître que tous ces corps jouissaient de propriétés multiples qui en faisaient de précieux agents thérapeutiques capables de modifier d'une façon énergique les conditions de vie des êtres animés en agissant sur la *nutrition*, la *thermogenèse* et la *sensibilité*.

Mais ces trois propriétés ne se rencontrent pas à un degré égal dans ces substances, l'une d'elle est toujours principale et le rôle des thérapeutistes se trouve tout indiqué : il s'agit pour lui de découvrir laquelle de ces actions est prédominante.

C'est ainsi que le phénol agit surtout sur la vie cellulaire, il est un antiseptique puissant parce qu'il arrête la vie de la cellule. C'est probablement de cette façon qu'il abaisse la température en paralysant l'action globulaire et par suite l'énergie des combustions organiques.

L'*antipyrine* et l'*acétanilide* agissent surtout sur les centres thermogènes et même quand on cherche à obtenir d'eux une action sur la sensibilité, il est impossible d'éliminer l'action antithermique et si la température n'est pas abaissée chez l'homme sain par des doses médicamenteuses, les fonctions circulatoires sont néanmoins fortement touchées, témoins les phénomènes de cyanose et d'éruptions cutanées des formes rasch, observées journellement dans leur emploi.

La méthylacétanilide ou *exalgine* est le premier médicament dans lequel on voit l'action sur la sensibilité et le système nerveux prédominer sur les actions antiseptique et antithermique.

L'observation de ces faits démontre qu'avec de la patience on peut espérer découvrir dans la série aromatique des corps qui permettront au médecin d'obtenir celle de ces actions dont il aura besoin, pour le plus grand bien de ses malades.

Il est une autre observation intéressante à faire quand on étudie l'action des dérivés aromatiques, c'est que les différentes propriétés physiologiques, possédées par eux, dépendent de leur constitution chimique. Toutes ces considérations ont été résumées de la manière suivante par MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet, dans la communication qu'il ont faite à l'Académie des sciences en mars 1889.

« Si l'on compare l'exalgine aux autres antithermiques analgésiques tirés de la série aromatique, on constate que, comme ces dérivés, elle est à la fois antiseptique, antithermique et analgésique, mais c'est cette dernière action qui paraît dominer dans les effets thérapeutiques déterminés par cette substance.

« De nos recherches sur l'ensemble de ces corps, il semble découler une loi qui permettrait d'apprécier a *priori* la dominante des propriétés physiologiques qui caractérisent leur action : effets antiseptiques, antithermiques, analgésiques.

« Les effets antiseptiques appartiendraient surtout aux dérivés hydratés (phénol, naphtol, etc.).

« Les propriétés antithermiques seraient surtout dominantes dans les dérivés amidogénés (acétanilide, kaïrine, thalline, etc.).

Enfin l'analgésie serait au maximum dans les corps amidogénés où l'on a substitué à un atome d'hydrogène une molécule d'un radical gras et particulièrement de méthyle (antipyrine ou diméthyloxyquinizine, acetphénétidine, etc.) le corps que nous venons d'étudier, l'exalgine ou méthylacétanilide, appartient donc à ce dernier groupe. »

Pour ce qui est particulièrement du ressort de notre travail, nous désirons surtout arriver à démontrer que l'exalgine est un corps doué de propriétés analgésiques très intéressantes, qui prédominent les autres actions propres aux dérivés aromatiques, et à mettre en évidence l'intérêt qui s'attache à l'étude approfondie de tous ces corps.

Ces considérations et observations nous paraissent utiles à présenter pour répondre aux auteurs qui, n'envisageant que les cas particuliers, n'ont pas encore compris que dans ces études il y a un intérêt scientifique qui primerait si cela était possible même l'utilité de la recherche de corps nouveaux capables de soulager les malades.

Nous avons divisé notre étude en deux parties, la première est consacrée à la physiologie et la seconde à la clinique thérapeutique.

Mais avant d'entrer dans le sujet, qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre profonde reconnaissance à notre cher maître M. le Dr Dujardin-Beaumetz, pour les enseignements précieux qu'il nous a été donné de recueillir auprès de lui, pour la bienveillance extrême dont il nous a toujours entouré dans le cours de nos études, et pour cette pensée si douce, gravée dans le cœur de chacun de ses élèves, qu'il a su être pour eux, à la fois le maître aimé et leur meilleur ami.

Que notre excellent ami M. le Dr Bardet, chef du laboratoire de thérapeutique, veuille bien recevoir nos sincères remerciements pour le précieux appui que nous avons trouvé auprès de lui.

Nous ne saurions oublier notre ami M. Biraud, qui nous a si gracieusement aidé et qui nous a laissé un souvenir si sympathique.

PREMIÈRE PARTIE

Préparation de la Méthylacétanilide.

La méthylacétanilide ($C^9H^{11}AzO$) a été préparée pour la première fois par Hofmann, en 1874, en chauffant la monométhylaniline avec le chlorure d'acétyle.

La réaction qui prend naissance est très simple :

$$C^6H^5AzH,CH^3 + C^2H^3OCl. = HCl + C^6H^5,Az,CH^3,C^2H^3O$$

Méthylaniline — Chlorure d'acétyle = Acide chlorhydrique — Méthyl-acét-anilide

Nous pouvons traduire cette réaction sous une autre forme :

$$C_6H_5\text{—}Az\langle^{CH^3}_{H} + C^2H^3O.Cl = HCl + C_6H_5\text{—}Az\langle^{CH^3}_{C^2H^3O}$$

Méthylaniline + Chlorure d'acétyle = Acide chlorhydrique + Méthylacétanilide

Le rendement en méthylacétanilide se rapprochait des conditions théoriques.

On purifia le corps par plusieurs cristallisations successives dans l'alcool absolu, puis dans l'eau.

En effet, la méthylacétanilide se présente sous forme de longues et fines aiguilles très solubles dans l'eau bouillante ou l'alcool chaud, et ces dissolutions sursaturées abandonnent le corps par refroidissement. Il suffit de le sécher ensuite à l'étuve, à 90 degrés, pour avoir le corps parfaitement pur après deux ou trois traitements successifs.

Les cristaux, ainsi préparés, répondent à la formule brute ($C^9 H^{11} Az O$). Ils fondent à la température constante de 104 à 105 degrés. On est arrivé facilement à établir la constitution de ce composé en étudiant les produits de décomposition qu'éprouve ce corps lorsqu'on le chauffe à une haute température en présence de la soude ou de la potasse caustique, il se dégage alors de l'aniline et un peu de méthylaniline qui distille, tandis qu'il reste dans l'appareil de l'acétate de potasse mélangé au grand excès de potasse employée. On est arrivé ainsi à établir nettement la constitution de ces cristaux et on leur a donné la formule de structure suivante, qui rend bien compte de cette constitution.

```
          H       H
           \     /
            C = C
           /     \          / C H³
     H — C         C — Az.
          \\      //         \
            C — C              C² H³ O
           /     \
          H       H
```

Ce corps est donc de l'acétanilide :

```
                  H
                 /
    C⁶ H⁵ — Az. — C² H³ O
```

où on a substitué un CH^3 à un H.

On peut encore l'envisager comme de l'aniline .

$$C^6H^5 - Az \begin{matrix} / H \\ \backslash H \end{matrix}$$

où un acétyle — C^2H^3O — a été substitué à un H, et un méthyle au second H de l'amidogène AZH^2 de l'aniline.

Ces procédés de fabrication très longs et très coûteux sont impossibles à employer dans l'industrie, où l'on a substitué des procédés plus pratiques, en employant le chlorure de méthyle pour méthyler sous pression dans un autoclave l'aniline. On obtient ainsi un mélange de monométhyle et de diméthylaniline, qui est traité par l'anhydride acétique ; celui-ci se fixe seulement sur la monométhylaniline

$$C^6H^5, AzH, CH^3.$$

et substitue le radical acétyle au dernier atome d'hydrogène du groupe amidogène AzH^2. Par distillation il se sépare d'abord la diméthylaniline qui n'a pas été attaquée, puis, entre 240 et 250 degrés passent les vapeurs de méthylacétanilide, celles-ci se prennent en masse dans le récipient et il ne reste plus qu'à purifier par dissolutions successives, comme nous l'avons dit plus haut.

I. — **Propriétés.**

La méthylacétanilide que nous avons étudiée (et dont le nom vulgaire, soit dit entre parenthèses, est exalgine) provenait de la fabrication de MM. Brigonnet et Naville. Elle se présente sous la forme de fines et longues aiguilles blanches ; elle peut encore se présenter en larges tablettes prismatiques blanches suivant qu'on l'obtient par cristallisation ou qu'elle se prend en masse après fusion. La forme en aiguilles est préférable parce qu'elle indique une purification plus avancée.

La méthylacétanilide est peu soluble dans l'eau froide. Nous avons fait à cet égard des expériences qui nous ont permis d'établir que 1000 gr. d'eau distillée dissolvent à la température de 23 degrés centigrades, 14 gr. de méthylacétanilide.

La méthylacétanilide est très soluble dans l'eau à la température de l'ébullition, très soluble aussi dans l'alcool, et même dans l'eau légèrement alcoolisée.

La solubilité dans l'eau à la température de vingt-trois degrés centigrades dont nous parlions plus haut et que nous avions dit être de quatorze grammes de méthylacétanilide pour mille grammes d'eau distillée est une solution saturée.

La méthylacétanilide cristallisée est absolument inodore, sans aucune saveur, elle anesthésie les parties de

la langue avec lesquelles elle s'est trouvée en contact. Triturée dans un mortier de porcelaine elle dégage une légère odeur que l'on pourrait rapprocher de l'odeur de la framboise.

Si l'on met quelques cristaux de méthylacétanilide sur une plaque de porcelaine avec un très petit cristal de permanganate de potasse, si l'on délaye avec quelques gouttes d'eau distillée en ajoutant deux gouttes d'acide sulfurique pur, il se forme une coloration brune (terre de Sienne) qui reste brune, mais toutefois s'affaiblit un peu.

Autre propriété.

Si l'on soumet à la flamme d'un bec de Bunsen une spatule de fer sur laquelle on a mis quelques cristaux de méthylacétanilide on remarque que ces cristaux fondent et prennent feu à la manière du camphre et brûlent en donnant une flamme fuligineuse qui provoque une toux violente et ne laissant aucun résidu, cela en vertu de son origine.

On pourrait confondre la méthylacétanilide avec l'acétanilide quand ces deux substances sont en poudre. Le procédé suivant permettra de les distinguer l'une de l'autre.

Si l'on prend une solution de méthylacétanilide, si on la traite par l'acide nitrique fumant, si on élève le tout à la température de l'ébullition on obtient une coloration jaune fixe.

Avec l'acétanilide au contraire on obtient une colora-

tion qui, d'abord jaune, passe ensuite à l'orangé clair, puis au rose.

Autre réaction.

En traitant la méthylacétanilide par la potasse caustique il se dégage de l'aniline.

II. — Considérations générales.

La méthylacétanilide diffère de ses isomères toluidiques en ce que la substitution du groupe méthyle s'opère comme nous l'avons dit plus haut dans le radical amidogène AzH^2, en laissant intact le noyau benzénique, tandis que, dans les toluides, la méthylation s'opère sur le noyau aromatique lui-même, ce qui retire le caractère méthylique au composé obtenu, considération qui offre une grande importance physiologique.

Tous les aromatiques en effet ont une action physiologique qui ne diffère que par le degré d'énergie. Ils sont à la fois antiseptiques, antithermiques et analgésiques. L'une de ces trois propriétes est toujours dominante. Parfois, l'une des actions a une telle prédominance qu'elle efface les deux autres ; mais cependant en variant les expériences, on peut presque toujours arriver à les mettre en évidence. Si l'on observe avec soin les phénomènes, et si l'on tient en même temps compte de la constitution chimique de ces corps, on constate qu'il est possible de formuler une loi qui semblerait permettre *à priori* d'établir l'action physiologique en fonction de la constitution chimique des composés.

L'antisepsie serait dominante dans les composés hydratés genre alcool, tels que les phénols, naphtols, etc., et les composés similaires, tels que les oxyphénols.

Les composés amidogénés tels que la kaïrine, la thalline et leurs dérivés acétylés, tels que l'acétanilide amènent surtout une action antithermique.

Enfin, on verrait s'exalter l'action analgésiante, lorsque les corps amidogénés sont transformés par la substitution à l'hydrogène libre d'un radical méthyle.

C'est ce qui se passe pour l'antipyrine; c'est également ce que l'on constate pour l'exalgine, dont l'action est très différente de celle de l'acétanilide qui pourtant s'en rapproche beaucoup au point de vue chimique.

III. — Action physiologique de la méthylacétanilide.

La méthylacétanilide administrée à un animal agit énergiquement sur l'axe cérébro-spinal et entraîne, en quelques minutes, la mort d'un lapin, à 0,46 centigrammes par kilogramme du poids du corps ; elle provoque des phénomènes d'impulsion, du tremblement, de l'anxiété accompagnée d'abord d'accélération de la respiration qui fait place à la paralysie de l'appareil respiratoire.

A dose moindre la sensibilité à la douleur disparaît quoique la sensibilité tactile persiste et la température du corps après avoir subi une augmentation légère et en rapport avec l'état convulsif dans lequel peut se trouver l'animal, diminue progressivement.

Chez la grenouille, la méthylacétanilide provoque une inertie motrice due à la fois à une paralysie périphérique des nerfs et à un état de torpeur des centres, et une action locale abolissant l'excitabilité des tissus touchés directement par la solution.

La dose nécessaire est de 0,03 à 0,05 centigr., avec 0,01 centigr. on obtient déjà un certain degré de parésie mais qui n'arrive pas à l'inertie complète.

Les grenouilles intoxiquées peuvent également au bout de quelques jours, éliminer complètement le poison et revenir à l'état normal si la dose n'a pas été trop élevée

(0,04 à 0,05 centigr.) Une dose plus forte entraîne la mort.

Chez les mammifères l'action de la méthylacétanilide diffère notablement de celle que nous venons de relater sur la grenouille.

L'injection sous-cutanée provoque très rapidement au bout d'une ou deux minutes, des crises de convulsions cloniques, épileptoïdes, avec cris, mâchonnement et salivation. Les crises sont séparées par des intervalles de repos pendant lesquels l'animal reste haletant, cyanosé, agité, et mordille les objets à sa portée.

Si la dose est trop faible pour déterminer les crises convulsives, l'animal est seulement agité, inquiet, anhélant ; la respiration est très accélérée.

Avec une dose élevée au contraire, les crises se rapprochent de plus en plus ; l'animal reste couché sur le flanc et la mort arrive dans le collapsus.

On peut suspendre les convulsions par les inhalations d'éther.

Si l'on pratique une section de la moelle dorsale, l'injection sous-cutanée du poison ne détermine plus de mouvements dans les membres postérieurs ; mais leur excitabilité réflexe est manifestement exagérée.

Ces convulsions épileptoïdes sont d'origine cérébrale, mais il s'y joint un certain degré d'excitation de la moelle.

La température centrale mesurée dans le rectum s'élève pendant la période convulsive et tétanique puis s'abaisse ensuite avec le début de la période asphyxique. Cet abaissement est de 2 à 3 degrés avec les doses moyennes, mais peut aller jusqu'à 10 degrés avec les doses toxiques.

L'abaissement de la température a été également obtenu par voie stomacale et par lavement.

Les doses faibles, insuffisantes pour produire des phénomènes généraux, modifient peu la température d'un animal physiologique.

Cependant on peut constater encore un abaissement d'un degré.

L'injection intraveineuse a produit chez un lapin une légère augmentation de la pression artérielle.

Pendant l'intoxication le cœur est peu atteint; le nerf vague conserve son excitabilité.

La mort arrive chez les mammifères par insuffisance de l'hématose et de la respiration.

Le sang présente une teinte asphyxique et souvent cette couleur brune, jus de pruneaux, qui caractérise la présence de la méthémoglobine.

D'autre part la valeur colorante du sang n'a pas été sensiblement modifiée, non plus que le nombre des globules rouges. Ceux-ci ont cependant subi parfois une faible diminution.

L'urine ne s'est jamais montrée sanguinolente ; elle a conservé sa couleur ambrée ; nous n'y avons pas trouvé d'albumine, ni de coloration spéciale par le perchlorure de fer. Elle réduit parfois la liqueur de Fehling.

La dose mortelle pour le rat est de 0,02 à 0,03 centigr.; pour le cobaye d'environ 0,02 centigr. pour 100 gr. en injection sous-cutanée. Chez le lapin la quantité injectée dans les veines dut être portée jusqu'à 0,60 centigr. pour amener la mort. Chez un chat adulte, une injection sous-

cutanée de 0,20 centigr. provoque des accidents très graves.

Nous avons remarqué encore que les animaux qui ont déjà subi des injections semblent présenter un certain degré d'accoutumance pour des injections ultérieures et peuvent alors supporter des doses plus élevées. Les phénomènes convulsifs, en particulier, sont très retardés ou même peuvent manquer avec des doses bien supérieures à celles qui les avaient d'abord produits; il semble que le centre convulsif soit devenu moins impressionnable à l'action toxique.

Nous donnons ici quelques-unes des expériences très nombreuses, mais pas toutes également profitables, que nous avons faites au Laboratoire de thérapeutique de l'hôpital Cochin avec le précieux concours de M. le Dr Bardet, chef du laboratoire.

Expérience I

Lapin de 2 kilogrammes.

On administre à l'animal à 10 h. 15 une dose de 1 gr. 20 cent. d'exalgine dissoute dans vingt centimètres cubes d'eau tiède, injectés dans l'estomac à l'aide d'une sonde œsophagienne. L'animal est ensuite abandonné en liberté ; il remue d'abord normalement, allant et venant de côté et d'autre. Tout d'un coup à 10 h. 18, soit trois minutes seulement après l'ingestion du médicament, il part comme une flèche, courant dans tous les sens, puis s'arrête, inquiet, agité, tremblant, la respiration accélérée ; la température augmente de près de un degré. La

respiration s'accélère encore puis des convulsions violentes se manifestent, l'animal tombe sur le flanc, ses membres sont secoués ainsi que le tronc de mouvements violents et à 10 h. 20, soit cinq minutes après l'ingestion, il meurt.

A l'autopsie nous trouvons des ecchymoses sous-pleurales et tous les signes de la mort par asphyxie. Le cœur est dilaté en diastole, gorgé d'un sang noir caractéristique de l'empoisonnement par les dérivés aromatiques.

Cette expérience montre la rapidité d'absorption du poison, en même temps que son action élective sur la partie supérieure de la moelle épinière.

D'autres expériences semblables, qu'il est inutile de rapporter, puisque nous n'aurions qu'à nous répéter, nous ont montré que la dose toxique par ingestion stomacale, pouvait être estimée à 0,45 cent. par kilogramme du poids de l'animal, pour obtenir l'empoisonnement foudroyant tel que nous venons de le décrire.

Expérience II

Lapin de deux kilogr. 500 gr., très vigoureux. Injection par la voie stomacale au moyen de la sonde de 0,60 centigr. d'exalgine en solution tiède. Au bout de cinq minutes l'animal s'agite, se frotte vivement le nez avec ses pattes, bave, semble souffrir. Peu à peu les phénomènes s'accentuent, la respiration s'accélère, l'animal est anxieux, puis des impulsions vives se manifestent, le lapin court droit devant lui jusqu'à ce qu'il rencontre un obstacle ; à ce moment, si on le retourne, il

recommence sa course, à un instant donné un mouvement giratoire des plus curieux se manifeste. Au bout de dix minutes de cet état (quinze minutes de l'ingestion) l'agitation violente est remplacée par du tremblement, les réflexes sont augmentés, mais si on pince l'animal entre les doigts, il réagit peu et ne paraît pas sentir aussi vivement qu'à l'état normal. Cet état se transforme en affaissement, la pupille est dilatée. A ce moment, la température qui était primitivement de 39°,7 est descendue à 38°,8. Il y avait donc eu un abaissement notable de la température. Au bout de quelques heures d'un état affaissé le lapin a repris sa santé.

Dans cette observation il faut noter que l'action nerveuse est primitive et que l'action sur les centres respiratoires et thermogènes est secondaire. C'est également ce que nous avons observé dans l'expérience suivante, pratiquée sur un chien.

Expérience III

Chien (répondant au nom de Pataud) et pesant 12 kilog.

A 4 heures nous injectons en solution légèrement alcoolique à l'aide de la sonde œsophagienne 10 grammes d'exalgine. 30 secondes après nous remarquons une grande agitation en même temps que de la contracture des membres antérieurs, l'animal court et saute sur les genoux, il a l'air ivre, titubant, tombant et se relevant, il a aussi une salivation très abondante.

A 4 heures 1 minute, l'animal ne peut plus se relever, il est saisi de convulsions cloniques violentes, d'accès

tétaniques ; les dents grincent, claquent fortement. Ces phénomènes continuent en s'accentuant jusqu'à 4 heures 5 minutes.

A 4 heures 5 minutes l'animal vomit des matières alimentaires, et rejette ainsi une bonne partie de l'exalgine ingérée, malgré la rapidité de l'absorption, puis il présente de l'insensibilité avec alternatives de convulsions avec raideur et de résolution. Cet état de crises alternatives se continue avec la même violence pendant quatre heures, au bout desquelles l'animal meurt, par arrêt de la respiration, et offrant une dilatation maximum de la pupille, cela dès le début d'ailleurs.

Au commencement de l'expérience la température monte de 1 degré, mais baisse à la fin de cinq degrés. A l'autopsie nous trouvons le sang noir, des ecchymoses sous-pleurales.

Les poumons congestionnés à l'extrême et noirs. Les reins congestionnés et noirs.

Ces expériences montrent qu'au point de vue de l'action spéciale de la méthylacétanilide ou exalgine, il faut reconnaître deux phases très nettes dans l'empoisonnement.

1° Action sur le système nerveux moteur et diminution de la sensibilité.

2° Action sur le sang et par suite, phénomènes respiratoires et cardiaques. Cette action sur le cœur est secondaire et ne se produit que lorsque la dose est violente et brutale. On ne l'observe pas en effet dans l'administration des petites doses.

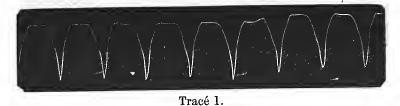
Chez la grenouille il est possible de bien se rendre compte de la succession des phénomènes, en raison du peu de réaction de l'animal.

Expérience IV

Si l'on introduit sous la peau d'une grenouille 0,05 centigr. d'exalgine, on observe que l'animal s'engourdit lentement. Au bout d'une demi-heure, on peut remarquer des contractions fibrillaires sur les membres postérieurs. Les réflexes subissent un retard considérable, l'animal ne réagit plus que faiblement. Pendant ce temps la circulation s'opère normalement, et c'est seulement au bout d'un long temps (1 heure 1/4) que des troubles réels se manifestent dans la circulation. Le sang à ce moment est noir et l'animal semble mourir par asphyxie après arrêt de la respiration.

Expérience V

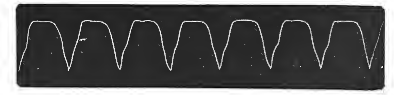
Une grenouille est disposée sous la pince cardio graphique et fournit le tracé normal suivant.



Tracé 1.

Nous administrons ensuite une injection hypodermique

de 0,05 centigrammes d'exalgine. Au bout d'une demi-heure, après des convulsions légères, fibriliaires, et les phénomènes réflexes observés dans les expériences, nous obtenons le tracé suivant qui montre qu'il y a une légère



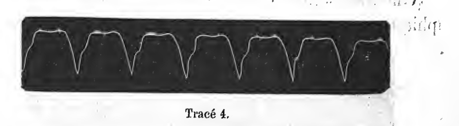
Tracé 2.

augmentation de pression, sans que les phénomènes contractiles soient d'ailleurs fortement modifiés.



Tracé 3.

Le tracé n° 3 pris une heure après l'administration du poison, le tracé n° 4.



Tracé 4.

Et le tracé n° 5 montrant que l'action sur la circulation ne s'établit que lentement.



Tracé 5.

D'ailleurs même deux heures après l'intoxication, les désordres sont assez peu marqués; ils consistent surtout dans une diminution de la diastole qui s'opère, non plus longuement, mais par saccade, comme si le cœur était légèrement contracturé.

A ce moment le sang devient noir, la respiration de l'animal s'arrête et l'on assiste à la mort lente du cœur qui reste en diastole après la mort de l'oreillette droite qui s'opère la dernière.

L'action nerveuse est donc toujours primitive, c'est seulement tardivement qu'on constate une action déprimante sur le cœur, puis toxique du sang, d'où paralysie de la respiration et mort par asphyxie.

D'après nos expériences sur les animaux, l'exalgine augmente légèrement la pression vasculaire et la tension artérielle.

Nos diverses observations sont d'ailleurs en conformité avec les faits relatés dans le travail de M. Binet, de Genève. Nous mentionnerons cependant une discordance dans nos expériences relative à l'augmentation de la température observée par nous toutes les fois qu'il se manifeste des convulsions, tandis que M. Binet relate simultanément un abaissement de température et des convulsions ; il nous semble que ces deux phénomènes s'excluent l'un l'autre. Nous citons ici les expériences de M. Binet.

Exp. 1. — Grenouille verte.

Injection de 0,04 méthylacétanilide. — Inertie motrice. — Retour à l'état normal après deux jours.

3 *septembre* 1888. 2 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,04 méthylacétanilide.

2 h. 56. Apathie, faiblesse ; saute peu si on la touche.

3 h. Très apathique ; gonflée.

3 h. 25. Complètement inerte ; aucun mouvement spontané ou provoqué. Respiration suspendue.

Si on promène sur le rachis les électrodes d'une bobine d'induction, on ne provoque l'extension des pattes postérieures qu'avec un très fort courant.

Le cœur bat, mais est un peu ralenti.

4 h. Même état d'inertie complète. La grenouille est lavée et abandonnée dans un bocal.

4 *septembre*. Encore un peu d'apathie ; tremblotement des membres à l'occasion des mouvements qui sont devenus possibles.

5 septembre. Revenue à l'état normal.

Exp. 2. — Grenouille rousse.

Injection de 0,045 méthylacétanilide. — Inertie. — Nerfs inexcitables.

3 *novembre* 1888. 3 h. 20. Injection sous la peau du dos de 0,03 méthylacétanilide.

3 h. 30. Affaiblissement ; elle remue à peine quand on l'excite. Se relève difficilement si on la met sur le dos. Respiration ralentie.

4 h. 5. Absence presque complète de mouvements spontanés. Respiration très faible.

4 h. 15. Nouvelle injection de 0,015.

4 h. 45. Inertie complète ; plus de mouvements. Respiration suspendue. Cœur ralenti (9 à 10 au quart de seconde)

4 h. 55. Le courant faradique promené sur le rachis ne détermine aucune extension des membres.

5 h. On dénude les nerfs sciatiques et brachiaux. Ils sont inexcitables ; les muscles sont excitables. Le cœur bat sept fois au quart de minute.

Exp. 3. — Grenouille rousse.

Les muscles en contact avec la solution de méthylacétanilide perdent leur excitabilité, mais peuvent la recouvrer.

18 janvier 1889, 3 h. 30. Injection dans la cuisse droite de 0,015 méthylacétanilide.

3 h. 40. La jambe dans laquelle a été faite l'injection ne réagit pas aux excitations ; pas de mouvements, un peu de raideur des muscles de la cuisse.

Les autres membres réagissent bien et sont le siège de mouvements provoqués ou spontanés, quoique un peu affaiblis.

L'animal présente un peu de faiblesse générale.

3 h. 55. Excitabilité électrique nulle dans la jambe où a été faite l'injection.

Excitabilité électrique conservée, quoique un peu diminuée aux autres membres.

4 h. 50. Très affaiblie, comme en torpeur. Inertie générale.

Le lendemain, à 11 h. 30, la grenouille est plus vive ; elle présente de petits mouvements saccadés de faiblesse. Mais la contractilité des muscles de la jambe a partiellement reparu.

4 h. Même état, l'après-midi ; un peu plus améliorée. Elle remue maintenant assez bien la jambe droite qui est nettement excitable par l'électricité. Toujours un peu de torpeur générale.

21 janvier. Revenue à peu près à la normale. La cuisse droite est saine.

Exp. 4. — Grenouille rousse.

Paralysie périphérique des nerfs moteurs, puis inertie générale de cause centrale.

6 décembre 1888. L'animal est préparé selon la méthode de Cl. Bernard et Kölliker pour l'étude du curare : ligature en masse du tronc en ménageant les nerfs ischiatiques.

3 h. 50. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0,02 méthylacétanilide.

4 h. 5. Inertie complète du train antérieur. Les membres postérieurs conservent leur excitabilité spontanée et réflexe. Si l'on pince les membres antérieurs, ils restent inertes, tandis que les postérieurs réagissent.

5 h. 30. Les membres postérieurs ont perdu leur motilité ; l'inertie est complète. Mais l'excitation du sciatique par le courant faradique détermine une vive et brusque extension des membres postérieurs, tandis que les nerfs brachiaux sont à peine excitables. Les muscles ont conservé leur excitabilité, sauf ceux du dos au niveau de l'injection.

Nota. — La même expérience a été faite avec une grenouille verte (septembre 1888).

Exp. **5**. — Grenouille rousse.

Action locale sur le muscle cardiaque.

30 novembre 1888. 3 h. 30. Destruction des centres nerveux ; le cœur est mis à découvert. On verse directement sur le cœur une solution de méthylacétanilide de 0,03 dans une 1 c. c. eau.

Le cœur se ratatine, les battements se ralentissent et sont faibles (6 au quart de minute).

4 h. 15. On verse une nouvelle solution de même concentration. Le ventricule se fronce en se contractant, se ratatine et reste exsangue. Les battements sont très faibles et très lents (4 à 5 au quart de minute).

Exp. **6**. — Cobaye jeune (poids 250 gr.).

Injection de 0,05 méthylacétanilide. — Crises de convulsions cloniques avec période de repos. — Mort.

1er septembe 1888. 5 h. 16. Température rectale, 38°. Injection sous-cutanée de 0,05 méthylacétanilide.

5 h. 18. Secousses générales ; tremblotement ; l'animal cligne des yeux et mâchonne d'une façon spasmodique.

5 h. 20. Placé par terre, il marche par secousses en sautant.

5 h. 25. T. = 36°.

5 h. 30. Crises de convulsions cloniques épileptoïdes : l'animal renverse

la tête en arrière, en étendant les pattes antérieures, mâchonne, salive, grince des dents, cligne des paupières ; puis éclatent des convulsions cloniques généralisées. Elles durent quelques secondes, puis l'animal pousse des petits cris. Survient ensuite une période de calme, pendant laquelle le cobaye mordille tout ce qui se trouve à sa portée.

5 h. 32. Nouvelle crise semblable à la précédente et suivie d'une période de repos avec mordillement.

5 h. 35. Troisième crise de convulsions.

5 h. 37. Quatrième crise.

5 h. 45. Crise très violente ; pendant la période clonique, l'animal se roule sur le sol, le corps agité de violents soubresauts et les membres de mouvements très rapides.

5 h. 55. T. = 35,2. L'animal reste abattu, hérissé, haletant, entre les crises qui sont très violentes et rapprochées.

6 h. 5. Les crises ont cessé. L'animal est hérissé, cyanosé, très abattu.

On le trouve mort le lendemain. Les crises de convulsions n'étaient nullement réflexes et ne pouvaient être provoquées par des excitations directes ; les réflexes n'étaient pas sensiblement augmentés.

Exp. 7. — Cobaye jeune.

Injection rectale de 0,025 méthylacétanilide. — Crises de convulsions cloniques, que l'on peut faire cesser par les inhalations d'éther. — Mort.

25 octobre 1888. 3 h. 5. Lavement d'une solution de 0,025 méthylacétanilide (injection rectale). T. = 39°.

3 h. 8. Tremblement; l'animal est agité et pousse de petits cris.

3 h. 9. Mâchonnement, crises de convulsions cloniques : L'animal renverse la tête en arrière, en étendant les pattes antérieures, mâchonne, salive, grince des dents, cligne des paupières ; puis éclatent des convulsions cloniques généralisées. Ensuite petits cris et période de calme, pendant laquelle l'animal mordille ce qui l'entoure.

3 h. 12. Nouvelle crise que l'on fait cesser en éthérisant l'animal.

3 h. 20. On cesse l'éthérisation. Quand l'animal n'est plus sous l'influence de l'éther, les crises reparaissent avec une grande violence, séparées par des périodes de calme. L'excitation directe ne provoque pas de crises ; elles ne sont nullement réflexes et paraissent plutôt d'origine cérébrale.

3 h. 50. Température rectale, 29°. Même état.

5 h. T. = 29°. Il y a toujours des crises; dans l'intervalle, l'animal reste faible, anhélant, cyanosé. Il se hérisse.

5 h. 20. Mort dans le collapsus. A l'autopsie, le sang est noir, asphyxique.

EXP. 8. — COBAYE jeune.

La section de la moelle dorsale empêche les convulsions dans le train postérieur dont l'excitabilité réflexe est augmentée.

25 octobre 1888. 4 h. 10. On met à nu la moelle à la partie supérieure de la région dorsale et on la sectionne.

On constate que les réflexes s'exécutent régulièrement aux membres inférieurs.

4 h. 25. Injection sous-cutanée de 0,025 méthylacétanilide.

4 h. 27. L'animal est un peu agité et mordille les barreaux de sa cage.

4 h. 28. Tremblement et soubresauts du train antérieur; le train postérieur reste inerte.

Dès lors, crises de convulsions cloniques répétées, avec intervalles de repos du train antérieur seulement. Toute la région qui est au-dessous de la section médullaire reste immobile. Les membres postérieurs sont inertes, mais le moindre attouchement détermine une secousse; les réflexes sont manifestement exagérés, surtout au toucher, au pincement et au froid. Les réflexes patellaires manquent de netteté.

5 h. Même état; grincement perpétuel des dents avec mâchonnement et salivation.

5 h. 30. L'état général s'aggrave; l'animal se hérisse; la respiration est suspirieuse. On le tue.

On constate à l'autopsie que la section de la moelle est complète. Le sang est noir, asphyxique.

EXP. 9. — COBAYES (A et B).

Les injections sous-cutanées de méthylacétanilide modifient peu le nombre des globules rouges et la valeur colorante du sang.

COBAYE A (200 gr.). — 12 novembre 1888. 3 h. 15. Nombre de globules : 3.700.000. Valeur colorante : 100 % (Appareil de Sahli).

3 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,03 méthylacétanilide. Quelques minutes après, violentes crises de convulsions cloniques épileptoïdes, séparées par des périodes de calme avec mordillement.

4 h. Les crises se sont rapprochées ; l'animal reste maintenant étendu sur le flanc, anhélant, avec crises d'agitation des pattes.

5 h. Il est agonisant ; collapsus, respiration suspirieuse. Nombre de globules 3.050.000. Valeur colorante : 90 °/₀.

COBAYE B (400 gr.). — Cet animal a subi les jours précédents quelques injections de méthylacétanilide ; la dernière il y a trois jours. Il est un peu accoutumé.

20 novembre. Animal bien portant. Nombre de globules : 3.900.000. Valeur colorante : 102 °/₀.

3 h. 15. Injection sous-cutanée de 0,03. Crises de convulsions cloniques.

3 h. 40. Injection sous-cutanée de 0,005. Un peu d'anhélation.

3 h. 55. Injection sous-cutanée de 0,01. Pas de nouvelles crises.

4 h. 30. Nombre des globules : 3.900.000. Valeur colorante : 102 °/₀. L'animal paraît bien portant.

EXP. 10. — COBAYE jeune (poids 250 gr.).

Injections sous-cutanées de méthylacétanilide; accoutumance. L'animal arrive à tolérer sans crises une dose très élevée.

26 mars 1889. 4 h. 40. Injection sous-cutanée de 0,015 méthylacétanilide dans 1 c.c. eau.

Quelques minutes après, crises convulsives.

5 h. 10. L'animal est remis.

6 h. Bien portant.

28 mars. 3 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,015 méthylacétanilide.

Quelques minutes après, crises convulsives.

4 h. Amélioré. Plus de crises ; un peu hérissé.

4 h. 30. T. = 36°. Remis.

5 h. 30. T. = 38°,6. Bien portant. L'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

29 mars. Bien portant.

3 h. 2. Injection sous-cutanée de 0,015 méthylacétanilide. Un peu d'agitation ; quelques cris ; quelques tressaillements. Il a de temps en temps quelques frissonnements, mais pas de crise convulsive.

4 h. 30. Bien portant. Il n'a pas eu de crises. L'urine ne réduit pas.

30 mars. 3 h. 29. Injection sous-cutanée de 0,02 méthylacétanilide. Un peu d'agitation ; petits cris. Parfois il tressaille un peu, piétine et recule comme s'il allait avoir une crise ; mais elle ne se déclare pas.

5 h. 30. Bien portant ; n'a pas eu de crise.

1er avril. 3 h. 12. Injection sous-cutanée de 0,02 méthylacétanilide. Agitation ; cris ; tressaillements ; mâchonnement, survenant par instant comme des crises avortées.

3 h. 19. Crises convulsives légères.

3 h. 20. Forte crise convulsive suivie de cris, de mordillement et de quelques éternuements.

Ces crises se répètent jusqu'à 3 h. 35 ; dès lors elles ne se reproduisent plus ; l'animal reste calme, un peu hérissé.

5 h. Bien portant.

2 avril. 5 h. 14. Injection sous-cutanée de 0,02 méthylacétanilide.

5 h. 35. Animal bien portant ; n'a pas eu de crises.

3 avril. 3 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,03 méthylacétanilide.

Quelques moments après, crises convulsives fortes et répétées.

4 h. 05. Roule sur le flanc ; agitation incessante des membres.

4 h. 40. Amélioré ; plus de convulsions ; quelques secousses et contractions fibrillaires des muscles.

5 h. Bien portant. T. = 36,4.

4 avril. 4 h. 47. Injection sous-cutanée de 0,02 méthylacetanilide. Agitation : petits cris ; soubresauts.

4 h. 55. Crises de convulsions légères.

5 h. Plus de crises.

5 h. 50. N'a pas eu de nouvelles crises. Un peu hérissé. L'urine est jaune et ne réduit pas.

5 avril. Un peu hérissé. T. = 39°.

11 avril. 4 h. 30. Injection sous-cutanée de 0,02 méthylacétanilide.

Agitation ; quelques soubresauts.

4 h. 50. Nouvelle injection de 0,02.

Agitation ; petits cris suivis de soubresauts et frémissements paraissant être des crises avortées.

5 h. 2. Une véritable crise convulsive, de faible intensité,

5 h. 7. Très légère crise, mal déterminée.

5 h. 17. Nouvelle injection de 0,02.

5. h. 17. Crise convulsive.

5 h. 20. Crise très violente, avec cris.

Ces crises se répètent ; l'animal tombe sur le flanc, avec mouvements incessants et mâchonnement.

5 h. 40. Même état.

12 avril. Bien portant.

4 h. 25. Injection sous-cutanée de 0,03 méthylacétanilide.

5 h. 15. Animal bien portant. Il n'a pas eu de crises, seulement un peu d'agitation.

13 avril. Bien portant.

Exp. **11**. — Lapin adulte, mâle.

Injections intra-veineuses de méthylacétanilide. Convulsions. Pas de modification de l'excitabilité du nerf vague.

6 octobre 1888. 4 h. L'animal est fixé sur l'appareil contentif de Czermack. Une canule d'injection est placée dans la veine jugulaire. Le nerf vague droit est isolé et sectionné.

4 h. Injection de 0,05 méthylacétanilide dans la jugulaire. Tout de suite après, crise de convulsions cloniques avec mâchonnement. Vague non modifié.

4 h. 5. Deuxième injection de 0,05. Pas de convulsions. Vague non modifié. T. = 37,5.

4 h. 7. Troisième injection de 0,05. Pas de convulsions. Réflexes tendineux exagérés.

4 h. 10. Quatrième injection de 0,05. Quelques secondes après, crise de convulsions cloniques très violentes. Salivation. Vague non modifié. T. = 37,4.

4 h. 15. Cinquième injection de 0,05. Crise de convulsions cloniques T. = 37,2.

4 h. 17. Nouvelle crise de convulsions.

4 h. 18. Convulsions. Vague non modifié.

4 h. 19. Sixième injection de 0,05. Convulsions cloniques violentes. T. = 37,2.

4 h. 22. Vague non modifié. Convulsions.

4 h. 25. Convulsions cloniques très violentes. Salivation.

4 h. 35. Plusieurs crises. T. = 37°.

4 h. 40. Détaché ; remis dans la caisse. Violentes crises cloniques, la tête renversée. Respiration haletante.

5 h. 10. Plus de crises depuis environ un quart d'heure. T. = 37°,6. Toujours un peu de salivation. Respiration haletante.

5 h. 30. Paraît très amélioré; pas de crises.

Exp. 12. — Lapin.

Injections intra-veineuses de méthylacétanilide. Légère augmentation de la pression artérielle.

11 octobre 1888. Canule manométrique dans la carotide. Canule d'injection dans la jugulaire. T. = 39°,6.

Heure.	Pression.	Observations.
3h50	11	Pression normale. T. = 38°,2.
3 55	9.6	Injection de 0,05 dans la jugulaire. Convulsions.
3 56	10.4	
4	9.6	Cœur très rapide.
4 1		Convulsions.
4 2	10	
4 4	10	
4 7	10.2	
4 10	10.6	
4 15	9.8	Injection de 0,05.
4 16	12.6	T. = 37°,6.
4 17		Convulsions.
4 18	11.6	Respiration suspirieuse suivant les convulsions.
4 19	11.2	
4 20		Injection de 0,05. Convulsions.
4 21 à 4 22		Respiration suspirieuse suivant les convulsions. Bouche pleine de bave.
4 23	13	T. = 37°,6.
4 24		Convulsions.
4 25	13	Convulsions.
4 27	13	
4 28	13	Convulsions.
4 30		
4 31		Injection de 0,05. Convulsions.

4 33	10.8	Injection de 0,05. Salivation. Convulsions.
4 34	14.4	Convulsions.
4 37	10.2	
4 38	12.6	
4 39		Injection de 0,10. Convulsions.
4 40	12.8	
4 42	12.2	Convulsions. T. = 37°.
4 44	13.6	
4 45		Injection de 0,10. Convulsions.
4 46	12	
4 47	12.2	Réflexes patellaires normaux.
4 48		Injection de 0,10. Convulsions qui ne donnent plus d'oscillations manométriques comme précédemment.
4 50	13	
4 52	12.6	T. = 36°,2.
4 54		Injection de 0,10.
4 55	6	
4 56	2	Mort.

Rien d'anormal à l'autopsie.

Urines recueillies dans la vessie, alcalines, troubles. Pas de précipité par le réactif acéto-picrique. Pas de coloration par Fe^2Cl^6. Pas de réduction de la liqueur de Fehling.

Exp. **13**. — Chat gros mâle, adulte.

Injections stomacales et sous-cutanées de méthylacétanilide. Anhélation, agitation; crises de convulsions épileptiformes. Altération du sang.

27 octobre 1888. 3 h. 30. Injection *stomacale* de 0,30 *méthylacétanilide.*

3 h. 35. Salivation. Quelques miaulements. Inquiétude. Signes de dégoût. Pas de vomissements.

3 h. 42. Se couche ; haletant. Défèque.

3 h. 35. Pupilles très dilatées. Respiration très haletante. Langue pendante.

4 h. Amélioré.

4 h. 10. Recommence à miauler, saliver, avoir inquiétude.

4 h. 25. Toujours un peu d'anhélation. T. = 37°.

4 h. 55. Très amélioré. T. = 36°,6.

5 h. Remis à l'écurie.

MÊME CHAT. — 29 octobre 1888. T. = 40°.

3 h. 40. Injection sous-cutanée de 0,10 méthylacétanilide. Pas de signes.

4 h. T. = 38°,6.

4 h. 5. Injection sous-cutanée de 0,10 méthylacétanilide.

4 h. 8. T. = 38°. — Détaché.

4 h. 10. Crises de convulsions cloniques épileptiformes.

4 h. 15. Très anhélant; cyanosé; respire avec la bouche ouverte; langue pendante, comme un chien qui a couru.

4 h. 20. Mâchonne la paille, la gratte avec ses pattes. Toujours très anhélant. Pupilles dilatées. Pas de vomissements, ni de selles.

4 h. 25. Très agité, court dans sa cage, saute, se recule vivement et cherche de l'air. Cette agitation se manifeste par crises, dans l'intervalle desquelles il se couche haletant, cyanosé. Cherche à sortir de sa cage.

4 h. 30. Respiration extrêmement précipitée et haletante. Reste couché sur le flanc. Pupilles dilatées.

4 h. 35. Crise de convulsions épileptoïdes violentes. Très grande anhélation. Le sensorium paraît conservé.

4 h. 50. Même état. Marche violemment à reculons quand on l'excite.

4 h. 55. Crise épileptoïde.

5 h. Abandonné.

Secousses quand on frappe la caisse ou quand on l'excite.

Le lendemain, animal très abattu, se tient à peine sur ses pattes.

Le sang recueilli le lendemain à 4 h. est noir brun, jus de pruneaux.

30 octobre 1888. 4 h. 10. Animal très abattu ; peu de réactions. T. = 38°.

On le tue; le sang est très altéré dans sa couleur, qui est d'un brun sale, caractéristique de la présence de la méthémoglobine.

EXC. **14**. — RATS adultes (A et B).

Injections sous-cutanées de méthylacétanilide (0,04 et 0,025).
Crises de convulsions cloniques. — Mort.

A. RAT mâle. — 16 mars 1889. 3 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,04 méthylacétanilide.

3 h. 52. Crise de convulsions cloniques.

3 h. 53. Tombe sur le flanc avec mouvements incessants des membres, de la bouche, des oreilles et des moustaches.

3 h. 55. Collapsus avec quelques mouvements des membres. Respiration stertoreuse. Secousse au claquement des mains. Paraît agonisant.

4 h. Mort dans le coma.

Organes asphyxiques. Poumons cyanosés. Sang asphyxique ; pas de raie de la méthémoglobine.

B. Rat femelle. — 4 h. 35. Injection sous-cutanée de 0,015 méthylacétanilide.

4 h. 40. Agitation ; quelques secousses brusques.

4 h. 45. Crise de convulsions cloniques, épileptoïdes.

5 h. Respiration un peu accélérée ; ne cherche plus à se défendre ; de temps en temps un soubresaut. Agitation ; cherche à se blottir. Circule facilement ; pas de torpeur, ni de faiblesse. Le bruit détermine un soubresaut ; l'attouchement n'en détermine que si on le surprend à l'improviste.

5 h. 15. Toujours quelques soubresauts. Pas de nouvelle crise.

20 mars. Bien portant.

5 h. 5. Injection de 0,025 méthylacétanilide.

5 h. 7. Soubresauts, puis violente crise de convulsions cloniques avec sauts.

5 h. 10. Reste couché sur le flanc avec secousses des membres et mâchonnement ; respiration suspirieuse. Un peu de salivation.

5 h. 12. Collapsus. Mort avec écume par le nez.

Autopsie immédiate. Pas d'urine dans la vessie.

Sang asphyxique ; poumons violacés. A l'examen spectroscopique, pas de raie de méthémoglobine.

Exp. **15**. — Lapin mâle (poids 2500 gr.)

Injections stomacales de méthylacétanilide. — Accoutumance graduelle à supporter une dose qui, reprise quelques jours après détermine la mort.

22 mars 1889. 4 h. 40. T. R. = 39°,5.

4 h. 45. Injection stomacale de 0 30 méthylacétanilide dans 30 c.c. eau.

5 h. 20. Rien d'anormal. T. = 38°,4.

5 h. 45. Rien d'anormal. T. = 38°,2.

Bien portant ; mange quand on le remet dans sa cage.

23 *mars*. 4 h. 20. Bien portant. T. = 39°,2. L'urine recueillie pendant la nuit ne réduit pas la liqueur de Fehling.

3 h. 35. Injection stomacale de 0,60 méthylacétanilide dans 30 c.c. eau tiède.

3 h. 40. Crise de convulsions cloniques. L'animal renverse la tête en arrière et se raidit, puis les membres sont agités de secousses convulsives avec mâchonnement, salivation. La crise dure environ une minute ; ensuite survient une période de calme, pendant laquelle l'animal est un peu ahuri, mais ne présente pas d'inertie. On ne provoque pas de crise en le touchant ou en le pinçant.

3 h. 50. Nouvelles crise de convulsions cloniques; l'animal saute et roule dans sa cage avec une extrême violence, le corps et les pattes agités de soubresauts. Ensuite il se relève, mais présente un tremblement continuel avec mâchonnement et salivation.

4 h. Nouvelle période de calme, pendant laquelle il mordille les barreaux de sa cage.

Réflexes patellaires un peu exagérés.

4 h. 15. Très amélioré ; circule facilement sans soubresauts, ni tremblotement, mais il ronge et mordille tout ce qu'il trouve. On lui donne un morceau de pain qu'il grignotte et mange avec avidité.

4 h. 45. T. = 37°,6. L'animal paraît normal, si ce n'est cette tendance à mordiller. Pas de faiblesse.

5 h. 25. Même état; l'urine recueillie ne réduit pas la liqueur de Fehling. On peut y constater nettement la présence du para-amidophénol. T. = 37°,6. Il mange du foin avec avidité.

25 mars. Bien portant. L'urine recueillie dans la cage ne réduit pas la liqueur de Fehling.

4 h. 10 Injection stomacale de 0,70 méthylacétanilide dans 35 c.c. eau tiède.

4 h. 30. T. R. = 37°,6. Rien d'anormal.

4 h. 40. Réflexes patellaires légèrement augmentés.

4 h. 50. Injection stomacale de 0,30 dans 25 c.c. eau.

5 h. 10. T. = 36°,8. Un peu d'ahurissement, sans faiblesse. Quelques légers soubresauts ; à part cela, rien d'anormal.

5 h. 30. On retire quelques gouttes de sang qui est noir, asphyxique, mais reprend sa couleur rouge vif à l'air et ne présente pas au spectroscope la raie de méthémoglobine.

5 h. 45. T. = 36°,8. On recueille de l'urine qui réduit légèrement, mais nettement, la liqueur de Fehling et présente l'indophénolréaction.

Le lapin paraît normal.

L'urine recueillie pendant la nuit réduit la liqueur de Fehling et présente l'indophénolréaction.

26 mars. 3 h. 45. Animal bien portant. L'urine ne réduit pas la liqueur de Fehling.

4 h. Injection stomacale de 1 gr. méthylacétanilide dans 35 c. c. eau.

4 h. 30. T. = 38°. Rien d'anormal.

5 h. 30. T. = 37°,8. Bien portant. L'urine réduit faiblement la liqueur de Fehling; elle renferme du para-amidophénol.

27 mars. Bien portant.

4 h. T. = 39°,6. Urines ne réduisant pas la liqueur de Fehling; le sang présente sa teinte rouge normale ; au spectroscope on ne constate pas de raie de méthémoglobine.

29 mars. 3 h. 35. Injection stomacale de 1 gr. méthylacétanilide dans 30 c. c. eau.

Quelques minutes après, crises de convulsions avec intervalles de calme. Les crises se rapprochent de plus en plus; salivation abondante; mâchonnement.

4 h. 10. Il reste couché sur le flanc, les membres agités par des secousses convulsives. Salivation abondante.

5 h. 30. Mort dans le collapsus.

Autopsie immédiate : Sang asphyxique noir brun, présentant au spectroscope la raie de la méthémoglobine. Poumons feuille-morte. La vessie ne renferme que quelques gouttes d'urine jaune pâle, non réductrice.

CONCLUSIONS

DE LA PREMIÈRE PARTIE

La méthylacétanilide a donc, comme le démontrent les expériences ci-dessus, une action locale sur les éléments organiques et particulièrement sur les muscles dont elle paralyse les fonctions temporairement, si l'imbibition n'est pas trop prolongée, définitivement dans le cas contraire.

Chez les grenouilles, l'injection sous-cutanée produit une inertie motrice qui est due à la fois à une paralysie des nerfs périphériques et à un état de torpeur des centres nerveux. La respiration est suspendue ; le cœur simplement ralenti, tandis que l'imbibition directe le paralyse.

Chez les animaux à sang chaud, le sang s'altère ; il devient noir, asphyxique, par réduction de l'oxyhémoglobine ; puis sous l'influence d'une intoxication plus prolongée, il prend une teinte brun sale caractéristique de la présence de la méthémoglobine. Cette apparition de la méthémoglobine peut être aisément constatée chez le chat, moins facilement chez le rat et le lapin, rarement chez le cobaye. La condition favorable est une intoxication forte, mais permettant une certaine survie. On peut aussi constater au spectroscope la raie spéciale de la

méthémoglobine dans le rouge. Le nombre et la forme des globules rouges ne subissent pas de changement notable.

Les troubles de l'hématose et de la respiration sont les principales causes de la mort chez les animaux à sang chaud.

L'abaissement de la température est constant dans la période asphyxique et devient considérable à la période ultime.

La pression artérielle, l'énergie du cœur, l'excitabilité du nerf vague sont peu modifiées.

On peut déceler dans les urines (indophénolréaction) la présence du para-amidophénol qui résulte de l'oxydation des anilides dans l'organisme. L'urine réduit fréquemment la liqueur cupropotassique.

La méthylacétanilide provoque rapidement des crises de convulsions cloniques épileptiformes avec cris, mâchonnement et salivation. Ces crises sont séparées par des intervalles de calme pendant lesquels l'animal est anxieux et mordille les objets à sa portée.

Des mouvements incessants des membres, puis un collapsus final avec cyanose terminent la scène si la dose est mortelle.

On observe pour la méthylacétanilide une certaine accoutumance, les animaux qui ont déjà été soumis à son influence peuvent souvent tolérer ensuite des doses plus élevées que celles qui avaient d'abord provoqué des accidents.

DEUXIÈME PARTIE

I. — De l'action thérapeutique de la méthylacétanilide.

Dans son action thérapeutique la méthylacétanilide est surtout remarquable par son influence considérable sur le système nerveux.

A la dose de 0,25 à 0,60 centigr. au plus en une seule fois, ou de 0,40 à 0,80 centigr. et plus prise en deux ou trois fois dans les vingt-quatre heures, on constate que l'exalgine amène rapidement en une demi-heure à une heure la diminution de la douleur ou sa cessation complète dans tous les cas de névralgies congestives.

Nous avons employé l'exalgine chez un très grand nombre de malades, tant à l'hôpital qu'à la consultation externe et sur des malades de la ville; ces malades étaient atteints de névralgies diverses, faciales, dentaires, brachiales, scapulaires, intercostales, sciatiques orbitaires, etc., d'autres de rhumatismes articulaires douloureux, musculaires ou de phénomènes angineux avec douleur irradiant dans le bras gauche, compliquant une affection cardiaque.

Les effets ont été extrêmement remarquables dans les névralgies essentielles, a frigore et à forme congestive.

Dans les sciatiques chroniques, dans le rhumatisme musculaire, dans les troubles articulaires l'action a été,

comme on devait s'y attendre moins favorable ; on obtient une diminution de la douleur, mais la cause persistant, il n'y a rien d'extraordinaire à ce que la douleur reparaisse quand l'action sédative du médicament est terminée.

J'insiste sur la netteté d'action de l'exalgine, malgré les faibles doses indiquées dans les cas de névralgies essentielles. Je puis citer un cas typique qui est rapporté dans mon observation n° 24.

Cette analgésie est obtenue sans que nous ayons eu à constater une seule fois de rash ni de cyanose. Nous attribuons cette action favorable à ce que dans les effets de l'exalgine, l'action sur le système sensible précède l'action sur le système circulatoire.

L'exalgine diminue la quantité d'urine et de sucre émise dans les vingt-quatre heures. Quelquefois même cette réduction est considérable.

La plupart des malades ont été soumis à la dose de 0,40 en vingt-quatre heures.

Cette dose n'a produit chez eux, en général, qu'une très faible réaction physiologique qui n'existait même pas chez la minorité, qui était au contraire exaltée chez une très infime minorité et qui dans tous les cas n'a jamais produit quoi que ce soit du côté de la peau (peut-être quelques légères et fugaces démangeaisons (deux cas).

Les cas qui ont servi à notre expérimentation ont été très nombreux et je n'ai pu les relater tous dans ce travail que je n'ai entrepris qu'à un moment où un grand nombre de malades avaient déjà été soumis à l'exalgine et dont les observations, ou n'avaient pas été recueillies ou avaient été perdues.

J'ai toujours pu établir que chez la très grande majorité, la dose de 0,40 provoque au bout d'un temps variant entre 2 minutes et 1/4 d'heure des troubles tels que sensation d'ivresse, obnubilation légère, bourdonnements d'oreille. Ces troubles étaient ou légers ou d'une certaine intensité, très variables dans tous les cas comme durée, comme existence et comme intensité avec les divers individus; leur durée oscillait entre 1 minute et 1/2 heure (en général cinq minutes).

A la dose de 0,80 centigr. ces phénomènes étaient plus accentués, mais comme nous l'administrions en deux fois et à de grands intervalles il ne nous a pas été donné d'apprécier de grandes variations dans l'intensité des phénomènes observés.

Excrétions.

Aucune réaction colorée ne permet de retrouver rapidement l'exalgine dans les urines des malades qui en ont ingéré; mais il est possible de retirer le produit en traitant méthodiquement le liquide excrété.

Pour cela, les urines de vingt-quatre heures étant réunies, sont mises à évaporer au bain-marie. Lorsque l'on a concentré à consistance d'extrait, on traite celui-ci par l'éther anhydre, qui par évaporation abandonne l'exalgine sous forme de fines aiguilles.

Nous avons pu en procédant de cette manière recueillir 0,20 centigr. d'exalgine chez des malades qui en avaient ingéré 0,80 centigr. L'exalgine est-elle transformée dans l'organisme ? Il nous est impossible de répon-

dre à cette question ; peut-être une partie du médicament est-elle altérée sous l'influence des oxydations physiologiques qui se passent dans le milieu sanguin ; c'est là même un fait probable, mais jusqu'ici nous n'avons pu élucider la question. — En résumé, comme nous l'avons dit tout à l'heure, il est possible de retrouver en nature dans l'urine un quart au moins de la dose ingérée.

Quelques malades ont été enthousiastes de ce médicament et le réclamaient à grands cris, quand il arrivait un oubli dans le service spécial dont ils étaient l'objet. D'autres qui n'avaient pas eu à en retirer de grands bénéfices l'accueillaient d'un œil moins jaloux.

Mais jamais je n'ai trouvé de malade qui s'en soit plaint ou qui l'ait accusé de quoi que ce soit, à part les phénomènes que j'ai déjà rapportés.

Je fais suivre cet aperçu général et je l'appuie, par une série de soixante-quinze observations qu'il m'a été donné de recueillir dans le service de notre maître M. le Dr Dujardin-Beaumetz.

Quelques-unes d'entre elles ont été prises sur des malades de la ville et de la consultation externe. Toutes ces observations me sont personnelles.

Nous avons groupé nos observations par séries concernant la même maladie ou par affinités morbides.

Un certain nombre d'entre elles sont moins complètes parce qu'au moment où elles ont été prises, le médicament se trouvait dans une période d'essai et que bien souvent on cessait son emploi avant d'avoir pu obtenir de lui tout ce qu'il aurait pu donner.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation I

Mme Boulet, âgée de 37 ans, couturière, entrée à l'hôpital le 21 mars 1889, salle Blache, lit n° 10.

Est atteinte de métrorrhagie et traitée dans ce sens. Mais elle éprouve aussi depuis sept ou huit ans et chaque fois que le temps change, des douleurs erratiques occupant les pieds (les doigts en particulier), les genoux, les mollets. Ces douleurs se reproduisent par élancement, surtout la nuit, plutôt l'hiver que l'été et par les temps humides et pluvieux ; elles persistent pendant trois et quatre jours.

Indépendamment du traitement nécessité par sa métrorrhagie la malade est soumise à l'exalgine pour ses douleurs, dont l'intensité allait jusqu'à empêcher la marche.

La malade prend 0,40 centigr. d'exalgine par vingt-quatre heures. Elle accuse des nausées et une légère ivresse se produisant une demi-heure après l'administration de l'exalgine et durant une heure environ.

Sous l'influence de ce traitement la malade voit ses douleurs diminuer de plus en plus ; sa jambe droite qui était le plus fortement atteinte est maintenant libre et sans douleurs et permet la marche.

Le 3 mai la malade étant complètement débarrassée de ses douleurs, l'exalgine est supprimée.

Observation II

Pierre Constantin, âgé de 26 ans, distillateur, entre le 9 avril 1889, salle Beau, lit n° 14.

Ce malade est atteint de rhumatisme articulaire aigu généralisé. Le genou et le poignet droits sont fortement gonflés et douloureux. Le salicylate de soude est administré pendant deux jours et ne produit aucun effet; le malade en avait d'ailleurs pris depuis le 2 jusqu'au 9, à la dose de six grammes par jour.

A ce moment, c'est-à-dire le troisième jour de l'entrée à l'hôpital, M. Beaumetz remplace le salicylate de soude par l'exalgine. Le malade prend 0,40 centigrammes d'exalgine à cinq heures du soir; il se sent soulagé presque immédiatement. Ce soulagement s'accentue de plus en plus à ce point que le lendemain au soir, c'est-à-dire vingt-quatre heures après, la douleur et le gonflement ont tout à fait disparu.

Depuis lors le malade ne souffre plus du tout au repos, mais pendant la marche, le genou droit est encore sensible. C'est d'ailleurs la région qui a le plus souffert du rhumatisme dans ses différentes apparitions.

Le malade déclare que le salicylate de soude ne lui produisait plus aucun effet, complètement inactif, tandis que l'exalgine à ce moment l'a soulagé immédiatement.

Le malade attribue à l'exalgine des démangeaisons

assez vives qui nécessitaient le grattage à la face palmaire des deux mains et à la face plantaire des deux pieds. Ces démangeaisons se sont déclarées vingt-quatre heures après le début de l'administration de l'exalgine et ont coïncidé avec la disparition de la douleur et du gonflement des articulations.

Ce malade est le seul qui nous ait permis (avec un autre cependant) d'observer ces démangeaisons. Par contre, il n'a éprouvé aucun autre des phénomènes qui suivent ordinairement l'administration de l'exalgine, tels que, ivresse et bourdonnement d'oreille.

Le 25 avril le malade est tout à fait bien et ne souffre plus même pendant la marche.

L'exalgine est supprimée.

Observation III

Lesable, Joseph, âgé de vingt-quatre ans, blanchisseur, entré le 2 avril 1889, salle Chauffard, lit n° 21.

Le malade a été atteint le 2 mars de rhumatisme articulaire occupant les articulations tibio-tarsiennes droite et gauche, les deux pieds et les deux genoux, le poignet droit et les articulations dorsales et cervicales de la colonne vertébrale.

Ces diverses régions présentent du gonflement et de la douleur. Le 2 avril le malade entre à l'hôpital et prend de l'exalgine 0.40 centigr. Deux à trois jours après le malade voit le gonflement et la douleur disparaître. A ce moment l'exalgine n'est plus administrée, faute de fourniture du médicament ; alors sous le coup de cette inter-

ruption le malade voit le gonflement et la douleur reparaître.

Le 8, l'exalgine est reprise et le 11 le malade voit le gonflement et la douleur disparaître; c'est-à-dire trois jours après la réadministration de l'exalgine.

Le 19 avril le malade étant rétabli, l'exalgine est supprimée.

Le malade accusait l'exalgine de lui produire des bourdonnements d'oreille et des maux de tête, des élancements, suivant ses propres expressions.

Observation IV

Billy, Firmin-Victor, âgé de vingt-quatre ans, cordonnier, entré à l'hôpital le 17 avril 1889, salle Chauffard, lit n° 29.

Ce malade a été atteint tout d'un coup de rhumatisme articulaire aigu avec gonflement et douleur occupant les pieds, les articulations tibio-tarsiennes, coxo-fémorales, scapulo-humérales, les coudes, les poignets, les doigts, avec douleurs dans les reins. Le malade est soumis à l'exalgine à partir du 19 avril.

Le 22 le gonflement et la douleur disparaissent, le malade peut marcher.

L'exalgine est supprimée à ce moment à cause des nausées et du mal de cœur qui accompagnent son usage. Alors le malade voit reparaître le gonflement et la douleur.

Le 25, on lui administre de nouveau de l'exalgine, le gonflement et la douleur disparaissaient lorsque le 28 il est

pris de nausées et de mal de tête qu'il attribue toujours à l'exalgine. Alors celle-ci est supprimée et remplacée par le salicylate de soude qu'il continue à prendre jusqu'à sa guérison et sa sortie de l'hôpital le 18 mai.

Observation V

Labourdet, Augustin, âgé de soixante et un ans, comptable, entré le 19 avril 1889, salle Chauffard, lit n° 14.

Ce malade se plaint d'une douleur très aiguë qui date déjà de trois à quatre ans et qui occupe la partie inférieure de la tête du cinquième métatarsien.

Cette douleur est absolument localisée à cette région et se renouvelle trois à quatre fois par jour avec chaque fois une durée de 3/4 d'heure. La marche est absolument impossible pendant l'accès qui d'ailleurs n'a aucun rapport de causalité avec elle, et n'a jamais été causé par elle. Que le malade soit au repos ou pas, cette douleur, depuis qu'elle existe, revient quotidiennement trois ou quatre fois.

Le malade s'est soigné avec les médicaments les plus divers et n'a pas été guéri.

D'après lui, l'absinthe seule au bout de cinq minutes lui enlevait cette douleur qui sans cela aurait duré 3/4 d'heure, comme d'habitude.

Quoi qu'il en soit le malade est soumis à l'exalgine à la dose de 0,40 centigr. par jour; il accuse une légère ivresse durant environ un quart d'heure. La douleur ne revient plus, qu'une fois le 21, mais tellement atténuée que le malade n'y prête que peu d'attention.

Le 22 le malade reste indemne de toute douleur, ainsi que les jours suivants et le 28 il réclame sa sortie qui lui est accordée.

Observation VI

Gautier, Ernest, âgé de trente-neuf ans, couvreur, entré le 7 mars 1889, salle Chauffard, lit n° 4.

Ce malade a été atteint de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de seize ans à la suite d'un bain froid. Il est resté trois mois au lit pour se rétablir, il a eu deux autres attaques pendant son service militaire. Actuellement il est atteint de rhumatisme mono-articulaire aigu du poignet droit.

L'exalgine est administrée le 9 avril pour les douleurs du poignet.

Le 12 avril, c'est-à-dire du troisième au quatrième jour après l'administration de l'exalgine le malade se sent très soulagé ; le gonflement et la douleur ont disparu.

Mais, chose bien curieuse, à ce moment le genou gauche est pris de gonflement et de douleur. L'exalgine qui avait été administrée jusque-là à la dose de 0,40 centigr. est alors administrée à la dose de 0,80 centigr., en deux fois dans les vingt-quatre heures.

Le malade accuse alors du bourdonnement dans les oreilles une heure à une heure 1/2 après l'administration avec un peu de nausée, et de tournement de tête. Mais ces phénomènes ne se prolongent guère qu'une demi-heure environ et disparaissent.

Depuis que l'exalgine a été élevée à la dose de

0,80 centigr., la douleur et le gonflement du genou gauche s'affaiblissent et disparaissent tout à fait le 17 avril. L'exalgine est cependant continuée à la dose de 0,40 cent. encore pendant dix jours et supprimée tout à fait le 27.

Observation VII

Donnadieu, Eugène, âgé de vingt-cinq ans, employé de bureau, entré le 19 avril 1889, salle Chauffard, lit n° 21.

Ce malade est atteint de polyarthrites blennorrhagiques occupant le pied droit, le genou gauche et l'épaule droite. Ces localisations articulaires sont survenues quinze jours à trois semaines après le début de la blennorrhagie.

Le 20 avril le malade est soumis à l'exalgine. Il ne peut à ce moment faire aucun mouvement intéressant les articulations atteintes, il ne peut pas poser le pied droit par terre. Avec la douleur, les articulations sont gonflées.

A la suite de l'administration de l'exalgine, le malade accuse de l'ivresse, la vue se trouble, tout tourne, suivant son expression ; il y a un peu de bourdonnement d'oreille.

Le 25, le gonflement disparaît peu à peu, le malade marche déjà un peu.

Le 5 mai, le gonflement et la douleur ont disparu.

Le 24 mai, le malade sort de l'hôpital complètement guéri.

Observation VIII

Dayot, Louis, âgé de trente et un ans, mécanicien, entré le 21 mars 1889, salle Chauffard, lit n° 22.

Ce malade est atteint de polyarthrites blennorrhagiques, occupant l'épaule droite, le coude et le poignet droits, avec gonflement. Les douleurs sont très aiguës.

L'exalgine est administrée seulement quinze jours après l'entrée du malade à l'hôpital. A la suite de cette administration le malade accuse une légère ivresse et du tintement d'oreilles.

Le 8 avril les douleurs sont diminuées, mais seulement pendant l'immobilité.

Le gonflement a aussi diminué.

Le 20 avril, le gonflement a tout à fait disparu et les douleurs n'existent plus que pendant les mouvements du bras, mais encore très faibles.

Le 27, les douleurs sont complètement disparues, le malade a le bras tout à fait libre.

Le 3 mai l'exalgine est supprimée.

Observation IX

Delaunay, âgé de vingt-sept ans, graveur, entré le 17 avril 1889, salle Woillez, lit n° 16.

Ce malade est atteint de rhumatisme articulaire aigu généralisé occupant les genoux, les épaules, les coudes, les doigts.

L'exalgine est administrée dès l'entrée du malade à

l'hôpital, pendant 15 jours elle ne produit aucun effet ou du moins très fugace.

Le malade absolument immobilisé par son rhumatisme est alors soumis au salicylate de soude, qui le remet sur pied, l'exalgine ayant été supprimée dès le 15e jour.

Observation X

Bernard, Maria, âgée de 19 ans, brocheuse, entrée le 14 mai 1889, salle Briquet, n° 22.

Cette malade est atteinte de rhumatisme articulaire aigu avec gonflement de l'épaule gauche. A cela s'ajoutent des douleurs dans les deux bras, dans le dos, dans les jambes.

La malade est soumise à l'exalgine à la dose de 0,40 centigr.

Le 25 mai les douleurs des jambes se sont beaucoup améliorées. La malade peut marcher.

Les douleurs des bras n'ont pas subi de changement ; cependant le gonflement de l'épaule a disparu.

Le 3 juin les douleurs du bras ont à peu près disparu ainsi que la douleur de l'épaule, qui, cependant, ne peut encore se mouvoir librement sans douleur.

Le 10 juin la malade se sent tout à fait bien et quitte l'hôpital.

Observation XI

Cheviet, Catherine, âgée de soixante quatre ans, journalière; entrée le 14 mai 1889, salle Briquet, lit n° 10.

Cette malade est atteinte de rhumatisme chronique, elle éprouve des douleurs dans les deux genoux ainsi que dans les deux articulations tibio-tarsiennes.

Ces douleurs sont accompagnées de gonflement de temps en temps.

L'exalgine est administrée le 15 mai.

La malade n'a rien remarqué de particulier à la suite de cette administration.

Le 25 mai la malade souffre moins.

Le 3 juin la malade ne souffre plus du tout et quitte l'hôpital.

Observation XII

Deplaye, Hélène, âgée de 25 ans, marchande des quatre saisons, entrée le 8 mai 1889, salle Blache, lit n° 5.

Cette malade est atteinte de rhumatisme articulaire du pied droit et du pied gauche, articulations tarso-métatarsiennes et métatarso-phalangiennes, surtout celle du pouce. C'est à la suite d'un bain que la malade a été atteinte et n'a pas pu marcher. Les pieds sont gonflés, très gonflés.

L'exalgine est prescrite, et après son administration, la malade se sent tout étourdie, comme ivre, mais n'éprouve pas de bourdonnements.

Le 14 mai, quatre jours après le début de l'administration du médicament, le gonflement a disparu complètement, mais les douleurs sont les mêmes, et persistent même au repos.

Le 17 mai, l'exalgine est supprimée parce qu'elle

n'agissait pas sur les douleurs et remplacée par le salicylate de soude.

Observation XIII

Héble, Marie, trente-quatre ans, journalière, entrée le 30 avril 1889, salle Blache, lit n° 19.

Cette malade est atteinte de rhumatisme subaïgu, polyarticulaire, erratique, mais occupant plus particulièment le poignet gauche. La malade est soumise à l'exalgine à la dose habituelle de 0,40 centigr.

Après son administration elle se sent tout étourdie, comme ivre, cela dure une demi-heure à peu près.

Le 4 mai, c'est-à-dire quatre jours après l'administration du médicament, les douleurs ont considérablement diminué et le 16 mai ces douleurs ont complètement disparu.

Le 20 mai, l'exalgine est supprimée.

Observation XIV

Rebord, Antoine, âgé de vingt-sept ans, porteur aux Pompes funèbres, entré le 14 juin 1889, salle Woillez, lit n° 7.

Ce malade est entré à l'hôpital pour des douleurs occupant les articulations du tarse et du métatarse des deux pieds. Il ne pouvait plus marcher du tout ; il est arrivé à l'hôpital en voiture. Les pieds sont pris depuis six mois. Avant que les pieds ne fussent atteints, le malade avait eu le genou droit enflé et souffrant pendant un an.

L'exalgine est administrée aussitôt, à la dose de 0,40 centig. Cette administration est suivie des phénomènes suivants. La tête tourne un peu et il y a un léger brouillard devant les yeux : cela dure un quart d'heure à vingt minutes.

Le 28 juin le malade me dit qu'il n'y a que depuis trois jours qu'il se sent réellement mieux. Le gonflement a presque disparu. Les douleurs se sont atténuées au point que le malade peut marcher avec des béquilles sans souffrir sensiblement.

Le 2 juillet le malade nous paraît affaissé, le mieux ne s'est pas maintenu, il se plaint de souffrir toujours la même chose. Je ne sais si nous n'avons pas affaire à un simulateur ?

Observation XV

Salle Briquet.

Malade atteinte de rhumatisme chronique. On lui a administré pendant trois jours de l'exalgine à la dose de 0,40 centig. par vingt-quatre heures.

Le troisième jour pas de changement. La malade se plaint d'étourdissements et de maux de tête.

Le quatrième jour on supprime l'exalgine que l'on remplace par une potion contenant de l'eau pure additionnée d'anis, car nous soupçonnons la malade de simulation au sujet de son mal de tête.

Le cinquième jour la malade se plaint encore de ce que sa potion (qui a été changée) lui fait mal à la tête. — Simulation.

Observation XVI

Malade atteinte de rhumatisme noueux accompagné de douleurs.

L'exalgine est administrée à la dose de 0,30 centig. pendant trois jours.

Nous n'observons aucune amélioration.

Le quatrième jour l'exalgine est supprimée.

Observation XVII

Salle Blache. Malade atteinte de rhumatisme chronique et de phlegmatia alba dolens.

On a déjà employé l'antipyrine qui n'a donné aucun résultat.

On administre l'exalgine à la dose de 0,20 centigr. que l'on continue pendant trois jours. Nous n'observons aucune amélioration.

L'exalgine est supprimée le troisième jour.

Observation XVIII

Malade atteint de rhumatisme articulaire aigu.

On administre l'exalgine à la dose de 0,40 centigr. La douleur diminue mais ne disparaît pas complètement.

On cesse l'emploi de l'exalgine le troisième jour.

Observation XIX

Salle Beau. Malade atteint de rhumatisme chronique invétéré, il se plaint de douleurs musculaires dans les membres inférieurs et à la région lombaire.

On lui administre l'exalgine à la dose de 0,40 centigr. pendant trois jours au bout desquels il n'accuse aucune amélioration.

On lui administre une dose de 0,60 centigr. le quatrième jour et il se plaint alors de troubles vertigineux.

Le cinquième jour on lui donne une dose de 0,40 centigr. et il n'accuse aucune amélioration.

Le sixième jour, soupçonnant que nous avons affaire à un simulateur, on lui fait prendre une potion de rhum ne contenant pas la moindre trace d'exalgine. Il accuse quand même les mêmes troubles et se plaint de ne pas dormir.

Nous concluons à la simulation et nous cessons l'emploi de l'exalgine.

Ici se termine notre premier groupe, la série des rhumatismes. Son examen attentif nous permet de conclure que bien souvent l'exalgine s'est montrée d'une efficacité merveilleuse. J'ai encore à ce sujet devant les yeux, la figure réjouie de deux ou trois malades qui gardaient de l'exalgine un souvenir précieux.

Quelquefois aussi elle s'est montrée peu active complètement inactive même une ou deux fois, j'ai remarqué que son action était quelque peu antagoniste de celle du salicylate de soude et qu'elle agissait bien surtout lorsque

le salicylate agissait mal, et inversement le salicylate agissant bien lorsque l'exalgine agissait mal.

Nous avons eu affaire aussi à quelques simulateurs, mais nous les éliminons naturellement, bien que leur observation nous ait été cependant utile au point de vue de l'action physiologique. L'un d'eux même n'a pas été long à nous accuser des troubles vertigineux et un malaise général lorsque nous lui avons fait absorber une dose de 0,80 centigr. alors qu'il se plaignait de voir ses douleurs (fictives) n'offrir aucun changement.

Je ferai remarquer à ce sujet que nous avons toujours fait prendre le médicament devant nous de façon à ne pouvoir être trompé à ce sujet par les malades.

En somme et d'une façon générale, nous avons retiré de bons effets de l'exalgine dans les diverses manifestations articulaires ou musculaires du rhumatisme.

Nous passons à un autre groupe d'observations.

Observation XX

François, Mathilde, âgée de quarante-quatre ans, cuisinière, entrée le 30 mars 1889, salle Briquet, lit n° 2.

Cette malade présente des douleurs occupant la tête, l'estomac, les articulations, les muscles, etc.

L'exalgine est administrée à la dose de 0,40 centigr. par jour.

Le quatrième jour la malade n'a encore éprouvé aucun soulagement. Elle se plaint de ce que l'exalgine la rend saoule deux minutes après son administration, la tête tourne, les yeux voient trouble, la marche même, d'après

son dire, est impossible, à cause de cette espèce d'ivresse qui dure 3/4 d'heure en moyenne accompagnée de bourdonnements d'oreille.

Le 16 avril, il n'y a pas de changement. La malade se plaint de ce que sa tète est toujours faible.

Le 25 avril, les douleurs sont toujours les mêmes, l'exalgine est supprimée.

Observation XXI

Bouquin, Léon, âgé de 30 ans, déménageur, entré le 23 mars 89, salle Woillez, lit n° 3.

Ce malade est atteint de palpitations de cœur avec douleur concomitante dans le dos, au niveau de la 6e côte gauche.

Le malade est soumis à l'exalgine à la dose de 0,40 centigrammes.

Le 2 avril, c'est-à-dire dix jours après le début du traitement, les palpitations se sont beaucoup amendées et la douleur s'atténue.

Le 7, c'est-à-dire le quinzième jour, la douleur a complètement disparu. L'exalgine est encore continuée pendant cinq jours et le 12 elle est supprimée.

Observation XXII

Paquin, âgé de 39 ans, cocher, entre le 14 mars 1889, salle Beau, lit n° 11.

Ce malade éprouve des douleurs très vives dans les

jambes, dans les mollets, dans toute la tête surtout à gauche, depuis dix mois.

Il a pris pour combattre ces douleurs, du bromure de potassium, de l'antipyrine et n'en a obtenu aucun soulagement.

Il est soumis à l'exalgine à la dose habituelle de 0,40 centigrammes, qui lui est administrée le matin. Le malade n'accuse aucun trouble consécutif à l'administration de l'exalgine, mais cinq à six heures après cette administration, ses douleurs disparaissent complètement.

Seulement, au grand regret du malade, ces douleurs reviennent pendant la nuit, il nous demande alors l'autorisation de prendre une seconde dose de 0,40 centigrammes, le soir en se couchant, ce à quoi nous consentons.

Dès lors, le malade ne voit plus reparaître ses douleurs et dort enfin d'un sommeil tranquille, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps, il accuse seulement une légère ivresse à la suite de sa dose du soir, mais ne durant environ qu'un quart d'heure.

Le malade éprouve une reconnaissance infinie pour ce médicament qui d'après lui est le seul qui l'ait complètement soulagé.

Le malade quitte l'hôpital le 6 avril.

Observation XXIII

Laprée, Hippolyte, âgé de soixante-trois ans, typographe, entré le 18 mai 1889, salle Woillez, lit nº 29.

Ce malade est entré à l'hôpital pour des douleurs de

tête occupant la région frontale, et durant depuis 18 jours.

A différentes reprises le malade a souffert de la tête, soit depuis vingt-cinq ans ; et ces douleurs sont revenues de temps en temps. Le malade est surtout pris le soir d'étourdissements qui l'obligent à interrompre ses occupations.

L'exalgine est administrée à la dose de 0,40 centigrammes et un quart d'heure après l'administration, la tête tourne, le malade éprouve de l'ivresse et des bourdonnements d'oreille qui durent de vingt minutes à une demi-heure. Ce n'est que cinq à six heures après l'administration de l'exalgine que le malade se sent réellement soulagé ; et ce soulagement dure pendant toute la moitié de la journée. Le malade trouve aussi, et je ne sais trop pourquoi, que ses yeux voient plus clair.

Le 23 mai. L'exalgine est donnée à la dose de 0,80 centigrammes en deux fois, le malade ne se sentant soulagé par la dose du matin qu'une partie de la journée.

A cette dose le malade accuse aussi de l'ivresse et des bourdonnements d'oreille, mais qu'il supporte d'ailleurs très bien en vue du bénéfice qu'il retire de cette légère incommodité, en se voyant débarrassé de sa douleur de tête.

Ce traitement est continué jusqu'au 6 juin, jour où le malade quitte l'hôpital n'ayant plus éprouvé de douleurs depuis le 24 mai.

Observation XXIV

Dauvé, âgé de soixante-dix ans, menuisier, entre le 6 janvier 1889, à l'hospice de Bicêtre, première division.

Ce malade est atteint de névralgie intercostale. Il y a six semaines il a été pris en travaillant, d'un point de côté siégeant au niveau des dernières côtes à la partie postérieure du thorax. Ce point de côté l'empêchait de respirer et le piquait, dit-il, comme des aiguilles.

Le malade se rend alors à la consultation de Bicêtre où on lui fait mettre huit ventouses scarifiées et de la teinture d'iode ; il se sent soulagé pendant quatre ou cinq jours ; mais au bout de ce temps, ne se sentant pas beaucoup mieux, le malade vient consulter M. Beaumetz, qui diagnostique une névralgie intercostale et lui prescrit de l'exalgine.

Le malade prend tous les matins, à quatre heures, 0,40 centigrammes d'exalgine dans un verre d'eau. Il n'accuse aucun des phénomènes que nous observons d'habitude, ivresse ou bourdonnements.

Deux jours après le début de ce traitement, le malade respire mieux et peut soulever le bras qui était immobilisé par la douleur depuis le début de la névralgie.

Le malade a commencé son traitement à l'exalgine le 6 juin.

Le 8 juin, c'est-à-dire deux jours après, il se sent soulagé et le 15 juin, douleurs névralgiques, embarras de la respiration, tout a disparu, le malade est complètement guéri, il a continué à prendre de l'exalgine pendant quelques jours et trouve que ce médicament lui a produit un effet merveilleux, il en est enthousiaste.

Observation XXV

Balet, Émile, âgé de quarante-quatre ans, paveur, entré le 16 avril 1888, salle Woillez, lit n° 17.

Le malade est atteint de paralysie faciale consécutive à une carie du rocher, accompagnée de douleurs occupant tout le côté droit de la tête.

Il est soumis à l'exalgine à la dose de 0,40 centigr., il remarque que sa douleur et sa toux disparaissent aussitôt après l'administration de l'exalgine, mais pour reparaître plus tard.

Le malade qui est aussi atteint de bronchite chronique, insiste beaucoup auprès de nous pour nous faire remarquer que ce médicament calme sa toux et fait disparaître ses quintes plus que tous ceux auxquels il a eu recours jusqu'à ce jour. Il n'est plus, après l'avoir pris, tout le temps à tousser comme avec les autres, toujours d'après son dire.

L'exalgine est continuée, mais ne produit pour la douleur de tête qu'une interruption momentanée. Le malade s'en trouvant bien au sujet de sa toux, l'exalgine est maintenue jusqu'à sa sortie de l'hôpital, le 23 avril.

Observation XXVI

Darant, Léontine, âgée de 30 ans, blanchisseuse, entrée le 7 mai 1889, salle Blache, lit n° 8.

Cette malade est atteinte de bronchite, elle souffre aussi beaucoup de la tête et cela depuis six ans, elle

appelle ses douleurs de tête, névralgies et c'est pour ces douleurs qu'on lui administre l'exalgine à la dose de 0,40 centigr. A la suite de cette administration, un quart d'heure après, la malade accuse de l'ivresse qui dure environ dix minutes et ses douleurs s'atténuent beaucoup au même moment.

Le 15 mai, les douleurs de tête n'existent plus, l'exalgine est continuée.

Le 23 mai, l'exalgine est supprimée.

Observation XXVII

Malade de la consultation externe. Ce malade est atteint de névralgie intercostale. On lui prescrit de l'exalgine à prendre pendant trois jours à la dose de 0,50 centigr. le soir en se couchant.

Le quatrième jour le malade ne souffre plus du tout, il revient pour nous le dire.

Observation XXVIII

Malade de la consultation externe.

Ce malade est atteint de névralgie faciale. On lui prescrit de l'exalgine à prendre pendant trois jours à la dose de 0,50 centigr.

Le quatrième jour, le malade est guéri.

Observation XXIX

Malade de la consultation externe.

Ce malade est atteint de névralgie intercostale. On lui prescrit de l'exalgine à la dose de 0,50 centigr.

Il revient le surlendemain nous dire qu'il ne souffre plus du tout, il se plaint d'avoir eu un peu de vertige en prenant sa dose.

Observation XXX

Malade de la consultation externe.

Ce malade est atteint de névralgie faciale. On lui prescrit l'exalgine à la dose de 0,50 centigr. par vingt-quatre heures et deux jours après le malade revient nous dire qu'il ne souffre plus.

Observation XXXI

Malade de la consultation externe.

Femme de trente-deux ans atteinte de névralgie faciale datant de six semaines.

La malade a pris de l'antipyrine qui ne l'a pas améliorée. Nous lui donnons 0,60 centigr. d'exalgine à prendre en deux fois matin et soir.

Le quatrième jour la malade souffre moins, on lui donne alors 0,80 centigr. à prendre en deux fois.

Au bout de deux jours la malade vient nous dire qu'elle est complètement guérie.

Observation XXXII

Malade cardiaque atteint d'insuffisance aortique, avec accès spasmodiques douloureux. On lui administre l'exal-

gine à dose de 0,20 centigr. Pendant trois accès on lui donne l'exalgine à cette faible dose ; l'anxiété, dit le malade, diminue beaucoup, mais la respiration est toujours pénible.

Le deuxième jour on lui administre 0,30 centigr., il éprouve alors plus de calme, mais l'état cardiaque reste en somme à peu près le même.

Observation XXXIII

Lille, Eugène, âgé de quarante-sept ans, peintre en bâtiment, entre le 26 mai 1888, salle Woillez, lit n° 25.

Ce malade est atteint de névralgie sciatique droite. Il a été soumis pour ces douleurs qui durent depuis un an à une diversité infinie de médicaments.

Même au repos, le malade souffre de sa névrite qui lui rend le sommeil impossible. Il est soumis à l'exalgine le 5 avril. L'administration de l'exalgine est suivie d'un peu de vertige, de tournement de tête et d'une légère surdité, tous phénomènes qui commencent un quart d'heure après l'administration et durant vingt minutes. Sous l'influence de cette médication le malade remarque qu'il peut dormir.

Le 20, c'est-à-dire quinze jours plus tard, les douleurs commencent à disparaître et à permettre un peu la marche.

Le 28. Le malade ne souffre plus du tout dans son lit au repos.

17 mai. Le malade marche sans douleurs et dort d'un bon sommeil.

Le 28. L'exalgine est supprimée.

Observation XXXIV

Leclerc, Maria, âgée de 18 ans, tapissière, entrée le 2 avril 1889, salle Briquet, lit n° 18.

Cette malade est entrée à l'hôpital pour une sciatique double. Elle a été syphonée au chlorure de méthyle et sous cette influence ses douleurs disparaissent.

Mais à la suite des bains sulfureux qui sont ordonnés elle se plaint de ce que ses douleurs sciatiques reviennent un peu, sans cependant empêcher la marche ; de plus, à ses douleurs de la sciatique s'ajoutent des douleurs dans le côté gauche pour lesquelles la malade est soumise à l'exalgine. Dix minutes après l'administration de ce médicament, la malade accuse un étourdissement qui dure une heure au moins, sans bourdonnements d'oreille.

6 mai. La malade qui prend de l'exalgine depuis quinze jours, pour ses douleurs de côté, accuse une légère amélioration, mais c'est tout.

Le 12. L'exalgine ne paraissant pas être d'une grande utilité, est supprimée.

Observation XXXV

Vilain, Caroline, âgée de 44 ans, brocheuse, entrée le 6 mai 1889, salle Blache, lit n° 21.

Cette malade est atteinte de sciatique droite. La douleur a commencé, dit-elle, par les ongles du pied droit, puis est remontée le long de la jambe droite.

L'exalgine est administrée dès l'entrée de la malade à

l'hôpital ; mais elle n'accuse pas du fait de cette médication, d'amélioration notable.

La malade est alors syphonée au chlorure de méthyle et se trouve dès lors beaucoup améliorée, elle continue encore l'exalgine, mais elle est persuadée que c'est surtout le syphon qui lui fait du bien.

L'exalgine est supprimée le 16 mai, la malade a été syphonée trois fois, jusqu'à ce jour.

Observation XXXVI

Malade atteinte de névralgie sciatique avec douleurs ovariennes.

On administre l'exalgine à la dose de 0,30 centigrammes, le premier jour. Les douleurs disparaissent dans le ventre au bout de deux heures. La névralgie sciatique persiste. Le ventre redevient douloureux après trois heures de calme.

2e jour. On administre 0,60 centigrammes d'exalgine. Les douleurs ovariennes disparaissent et ne reviennent plus. La douleur sciatique diminue beaucoup d'intensité.

3e jour. On donne 0,40 centigrammes d'exalgine.

Plus de douleurs pendant onze heures, elles reviennent pendant la nuit.

4e jour. On donne 0,40 centigrammes. La malade ne souffre pas du tout, ni pendant la journée, ni pendant la nuit.

5e jour. Même dose de 0,40 centigrammes. Pas la moindre douleur.

6e jour. La malade éprouve une très légère douleur sciatique.

7e jour. La douleur sciatique apparaît un peu plus vive.

8e jour. On donne 0,60 centigrammes. La malade n'éprouve pas de douleurs du tout pendant le jour, mais seulement pendant la nuit, et encore assez faibles.

9e jour. On donne 0,60 centigrammes. La malade n'observe pas la moindre douleur.

10e jour. Pas de douleurs, ni pendant le jour, ni pendant la nuit.

11e. Pas de douleur, ni le jour, ni la nuit.

12e jour. La malade quitte l'hôpital.

Observation XXXVII

Malade atteint de sciatique invétérée. On lui administre 0,40 centigrammes d'exalgine pendant quatre jours. La douleur diminue peu à peu.

Le 5e jour on suspend l'emploi de l'exalgine. Deux jours après la douleur reprend au pied et le lendemain apparaissent des douleurs vives à la cuisse. On administre au malade 1 gr. 50 d'antipyrine. Les douleurs sont alors moindres, mais persistantes. On lui donne une nouvelle dose de 2 grammes d'antipyrine.

L'état du malade reste le même.

Le lendemain on administre 0,50 cent. d'exalgine. Le malade n'éprouve plus alors de douleurs violentes, mais des douleurs sourdes. On lui donne alors l'exalgine à la dose de 0,60 centigr. pendant deux jours, et ses douleurs disparaissent complètement.

Observation XXXVIII

M. Lemoine est atteint de sciatique légère. On lui prescrit 0,50 centigrammes d'exalgine le soir en se couchant. Le malade sent sa douleur disparaître et s'endort d'un sommeil calme. Le lendemain il éprouve un peu de douleur. Il prend alors le soir, en se couchant, 0,40 centigrammes d'exalgine ; la douleur disparaît, le malade s'endort.

Le troisième jour il n'éprouve aucune douleur ; il prend cependant une nouvelle dose de 0,40 centigrammes, à la suite de laquelle il cesse et se trouve complètement guéri.

Observation XXXIX

Malade atteint de névralgie intercostale. On lui administre 0,40 centigrammes d'exalgine. Les douleurs disparaissent.

Le 2e jour, on lui administre 0,20 centigrammes, les douleurs ne reparaissent plus.

Le 3e jour, nouvelle dose de 0,20 centigrammes, les douleurs ne reparaissent pas.

Le 4e jour, l'exalgine est supprimée.

Observation XL

Malade atteint de cardialgie avec insuffisance aortique. On lui administre 0,50 centigrammes d'exalgine pendant

huit jours. La cardialgie disparaît complètement. On cesse le huitième jour l'emploi de l'exalgine.

Observation XLI

Malade atteint de dyspepsie avec gastralgie. On lui administre 0,40 centigrammes d'exalgine au moment des crises. Les troubles dyspeptiques ne s'amendent pas, mais la douleur n'existe plus le troisième jour.

On continue la médication et le douzième jour le malade ne souffre plus du tout. L'exalgine est supprimée.

Observation XLII

Malade de la salle Beau, affectée aux maladies chroniques.

Ce malade se plaint de troubles gastriques vagues. Comme c'est probablement un simulateur, attendu qu'il se porte très bien en ce moment, nous lui administrons l'exalgine à titre d'essai sur l'individu sain. On lui administre 0,80 centigrammes ; il accuse alors des vertiges, une sensation de feu à la tête et un malaise général pendant environ une heure, puis tout rentre dans l'ordre.

Observation XLIII

Malade tuberculeux, convalescent d'une bronchite. On lui administre l'exalgine à la dose de 0,80 centigrammes pendant deux jours de suite, le soir à quatre heures.

Il accuse alors un malaise général avec poussée congestive à la tête ; peu de troubles en somme. Cette observation nous a servi d'essai physiologique.

Observation XLIV

Malade atteint d'entéralgie.

On lui prescrit 0,30 centigrammes d'exalgine pendant trois jours. Le malade se trouve mieux. Ce cas est douteux, attendu que nous soupçonnons le malade de simulation et de fraude.

Observation XLV

Malade atteint de névralgie scapulaire.

1er jour. On administre 0,40 centigrammes d'exalgine. La douleur diminue.

2e jour. On donne 0,60 centigrammes d'exalgine. La douleur disparaît complètement.

3e jour. On ne donne pas d'exalgine, le malade éprouve un peu de douleurs.

4e jour. On donne 0,40 centigrammes. La douleur disparaît et ne reparaît plus.

5e jour. La douleur n'a pas reparu.

6e jour. Le malade est guéri.

Observation XLVI

M. Péan de Montégu.

Ce malade est atteint de névralgie scapulaire violente. On lui prescrit un gramme d'exalgine le premier jour. Il

prend sa dose le soir en se couchant. Il éprouve alors une poussée congestive intense vers la tête ; de l'excitation générale, du vertige pendant une heure, et des sueurs abondantes. Au bout de ce temps, la douleur disparaît et le sommeil arrive.

Le 2e jour. On prescrit au malade 0,60 centigrammes d'exalgine, il éprouve alors peu de phénomènes généraux. La douleur qui était revenue depuis quatre heures du soir, disparaît le soir deux heures après que le malade a pris sa dose.

Le 3e jour. Le malade n'a plus de douleur vive, mais une douleur sourde. On lui prescrit 0,40 centigrammes d'exalgine et à la suite de cette dose, la douleur disparaît sans retour.

Observation XLVII

Malade atteinte de métrite avec douleurs.

On administre l'exalgine à la dose de 0,60 centigrammes pendant trois jours consécutifs.

Nous n'observons pas de résultat réel.

Observation XLVIII

Jeune femme de vingt-deux ans, atteinte de névralgie de l'ovaire, précédant la période menstruelle.

Elle est obligée de garder la position couchée en chien de fusil pour moins souffrir.

Le 20 mai, on lui fait prendre 0,40 centigrammes

d'exalgine, le soir à huit heures, au milieu d'une crise vive. La dose agit à 8 h. 1/2.

Nous observons peu de troubles ; la douleur diminue peu à peu et à 9 heures 10 minutes, la malade ne souffre plus du tout et s'endort tranquillement.

Vers une heure elle se réveille avec la douleur renaissante. Elle prend alors une nouvelle dose de 0,25 centigrammes et la douleur disparaît.

21 mai. Au réveil, la malade n'éprouve pas de douleurs à 7 heures du matin. Par précaution, cependant, on lui donne une dose de 0,25 centigrammes d'exalgine.

La malade n'éprouve plus dès lors aucune douleur et sa guérison se maintient.

Observation XLIX

Ce malade souffre de vives douleurs d'angine de poitrine. Il a déjà pris de l'antipyrine à la dose de un à deux grammes, mais n'en a pas obtenu de résultat appréciable.

On lui administre l'exalgine à la dose de 0,40 centigrammes.

Dès le premier jour, la douleur cesse. Le deuxième jour on ne lui donne pas d'exalgine. La douleur revient.

Le troisième jour on lui administre 0,40 centigrammes d'exalgine. La douleur disparaît et ne reparaît plus. Dès ce jour, notre malade réclame vivement son médicament et quand on cesse de le lui donner, la douleur reparaît violente, dès le premier ou deuxième jour au plus tard.

Observation L

Ce malade est atteint de névralgie sous-orbitaire, il lui est absolument impossible de travailler, on lui donne 0,40 centigrammes d'exalgine à prendre matin et soir pendant quatre jours.

Il revient le cinquième jour et ses douleurs ont complètement disparu.

Observation LI

Homme âgé de vingt-deux ans, atteint de névralgie sous-orbitaire.

L'œil est congestionné et horriblement douloureux.

On lui administre le premier jour, à onze heures, 0,40 centigrammes d'exalgine, une demi-heure après la douleur a disparu. Elle reparaît à trois heures. On lui administre une nouvelle dose de 0,40 centigrammes, et la douleur disparaît de nouveau.

Le deuxième jour, il existe un peu de douleur; on donne une nouvelle dose de 0,40 centigrammes et la douleur disparaît définitivement.

Le troisième jour, le malade prend encore une dose de 0,20 centigrammes et par pure précaution. La guérison se maintient.

Observation LII

Malade femme de la consultation externe, malade atteinte de migraine avec névralgies et dents cariées.

On lui remet trois paquets de 0,40 centigrammes chacun, renfermant de l'exalgine en poudre, quatre jours après la malade revient et dit ne plus avoir souffert dès le deuxième paquet.

Observation LIII

Homme dyspeptique atteint de migraine et éprouve des douleurs sus-orbitaire.

On lui administre une dose de 0,40 centigrammes d'exalgine le matin ; il accuse alors un léger trouble général, mais n'empêchant ni la marche ni le travail. La douleur disparaît, mais l'état migraineux persiste du côté gastrique.

Observation LIV

Femme atteinte de migraine très douloureuse.

On lui administre le matin 0,40 centigrammes d'exalgine. Elle éprouve alors un léger trouble général à la suite duquel elle se met au lit. La douleur diminue pendant six heures ; à ce moment elle reprend.

La malade prend alors une nouvelle dose de 0,30 centigrammes suivie du même trouble léger, puis la douleur disparaît, la malade s'endort et se réveille à sept heures du soir ayant faim et ne souffrant plus.

Observation LV

Homme atteint de migraine avec douleur sus-orbitaire.

On lui administre 0,30 centigrammes d'exalgine à 4 heures 20 du soir.

A 5 heures 10 minutes la douleur diminue.

On donne une nouvelle dose de 0,20 centigrammes à 5 heures 30, et à 6 heures la douleur a disparu. Le malade dîne avec appétit et va au théâtre le soir.

Observation LVI

Femme atteinte de migraine accompagnant les règles.

On administre 0,40 centigrammes d'exalgine à trois heures du soir.

A quatre heures et demie, la malade dit ne plus souffrir.

Le lendemain on lui donne la même dose à la même heure et on obtient les mêmes effets.

Observation LVII

Migraine vive chez une hystérique, survenue à la suite d'une contrariété.

On lui administre 0,40 centigrammes d'exalgine à cinq heures du soir. La malade se met au lit et la douleur disparaît à six heures.

Elle reparaît à neuf heures trente minutes.

On donne alors une nouvelle dose de 0,30 centi-

grammes à la suite de laquelle la malade ne souffre plus à dix heures et s'endort tranquille et sans trouble.

Observation LVIII

Enfant de onze ans, atteint de migraine consécutive à des jeux violents.

Il a de l'indigestion et des vomissements suivis de vives douleurs de tête.

On lui administre 0,30 centigrammes d'exalgine, la douleur diminue puis disparaît et l'enfant s'endort tranquillement au bout d'une demi-heure.

Observation LIX

Malade tuberculeuse.

Elle présente des sueurs et de la fièvre accompagnées de douleurs dans la poitrine.

On lui administre : le premier jour 0,25 centigrammes, le deuxième jour 0,30 centigrammes, le troisième jour 0,40 centigrammes d'exalgine.

La fièvre diminue, la malade dort beaucoup mieux et les douleurs sont beaucoup atténuées.

On cesse l'emploi de l'exalgine.

Observation LX

Malade tuberculeuse avec douleurs diffuses de courbature.

On lui administre 0,60 centigrammes d'exalgine. La fièvre diminue et les douleurs diffuses aussi.

On continue l'exalgine à la dose de 0,30 centigrammes pendant trois jours, au bout desquels la malade se trouve mieux. Son état général cependant est le même, naturellement.

Observation LXI

Malade tuberculeux avec fièvre nocturne et sueurs.

On lui administre l'exalgine à la dose de 0,40 centigrammes, elle se plaint alors de maux de tête.

2[e] jour. Nouvelle dose de 0,40 centigrammes, la malade se plaint encore de maux de tête.

3[e] jour. Nouvelle dose de 0,40 centigrammes, la malade se plaint toujours de maux de tête qu'elle attribue à l'exalgine.

On cesse l'emploi de l'exalgine et trois jours après on lui donne la même potion au rhum, mais ne contenant pas d'exalgine et la malade dit que ses maux de tête sont revenus. — D'où nous concluons à la simulation et à l'innocence complète de l'exalgine à l'égard de ses maux de tête fictifs.

Observation LXII

Muller, Emile, âgé de vingt-deux ans, garçon de magasin, entré le 21 janvier 1889, salle Chauffard, lit n° 5.

Ce malade est tuberculeux à la troisième période. Il souffre depuis trois mois de douleurs généralisées pour

lesquelles on lui a prescrit l'exalgine qu'il a prise depuis déjà longtemps à la dose de 0,40 centigrammes par jour.

L'exalgine est restée absolument sans action sur ces douleurs qui ont persisté sans aucune amélioration.

Observation LXIII

Marcery, Emile, âgé de quarante-sept ans, camionneur, entre le 5 avril 1889, salle Woillez, lit n° 24.

Ce malade est atteint d'épilepsie.

Il a trois attaques par semaine et de plus, il souffre depuis huit jours d'une vive douleur de tête.

Il a été soumis au bromure de potassium depuis son entrée à l'hôpital, mais il souffre de la tête quand même. Il se plaint aussi d'une perte de mémoire datant de deux ou trois semaines.

Il est soumis à l'exalgine le 20 avril à la dose de 0,40 centigrammes par jour.

Le 25, le malade ne souffre plus de la tête. Le 18 mai, le malade n'a eu depuis qu'il est soumis à l'exalgine qu'une seule attaque et encore avortée le 12 mai.

Depuis, le malade continue son traitement à l'exalgine et bromure de potassium et n'a plus eu d'attaque jusqu'à ce jour.

Observation LXIV

Marchand, Julien, âgé de trente-huit ans, tourneur en cuivre, entré le 16 mai 1882, salle Woillez, lit n° 2.

Ce malade est atteint d'épilepsie depuis un an, il a

aussi quelques douleurs d'estomac, il a une attaque d'épilepsie par jour; il a le faciès complètement abruti et je ne puis en tirer aucun renseignement.

Il est soumis à l'exalgine, à la dose de 0,80 centigrammes par jour, soit deux cuillerées à bouche.

Le 24 mai, le malade ne présente pas d'amélioration.

Le 26 mai, pas d'amélioration.

Le 29 mai, les attaques se multiplient au nombre de cinq et six par jour, l'exalgine est supprimée.

Le 1er juin, les attaques diminuent de fréquence.

Le 6 juin, le malade quitte l'hôpital d'un coup de tête.

Nous ferons remarquer que ce malade était fortement alcoolique.

Observation LXV

Laporte, Marie, âgée de quarante-trois ans, couturière, entrée le 21 février 1889, salle Briquet, lit n° 3.

Cette malade est atteinte de carcinome de l'estomac.

Le 15 mai, l'exalgine est prescrite pour des douleurs dans le dos.

L'administration de l'exalgine n'est suivie d'aucun phénomène particulier, ni ivresse, ni bourdonnements, rien; la dose était de 0,40 centigrammes.

La douleur dans le dos reste absolument la même.

Le 25 mai, l'exalgine ne produisant aucun soulagement est supprimée.

OBSERVATION LXVI

Femme ayant des dents cariées multiples et atteinte de douleurs dentaires.

On lui fait prendre une dose de 0,40 centigrammes d'exalgine qui lui fait disparaître sa douleur au bout d'une heure.

Nous avons répété cette expérience douze fois chez le même sujet et elle a toujours réussi.

OBSERVATION LXVII

Enfant, âgé de seize mois, ayant des douleurs de dentition.

On lui fait prendre 0,15 centigrammes d'exalgine pendant trois jours au moment des crises. Celles-ci sont toujours calmées rapidement.

OBSERVATION LXVIII

Homme, atteint de névralgie dentaire, une dose de 0,50 centigrammes, répétée successivement pendant six semaines, a supprimé chez lui les douleurs, même pendant les soins que l'on donnait aux dents, tels que plombages et pansements douloureux.

OBSERVATION LXIX

Femme de trente ans, cuisinière, atteinte d'abcès dentaire avec douleurs vives; le 23 mai on lui administre, 0,30 centigr. d'exalgine le matin à dix heures.

Au bout de vingt minutes la malade accuse, suivant son expression, un bouillonnement dans la tête et des vertiges, elle est obligée de s'asseoir ; puis le malaise disparaît, la douleur ne tarde pas à disparaître à son tour, et à dix heures 45 minutes la malade peut reprendre ses occupations sans souffrir. Mais à quatre heures du soir survient une nouvelle crise douloureuse. On donne alors une nouvelle dose de 0,30 centigr. d'exalgine qui produit les mêmes effets physiologiques que le matin et fait disparaître la douleur au bout de 15 à 20 minutes.

Le 24 mai. La malade a bien dormi.

Mais le matin à 7 heures elle commence à souffrir légèrement, on lui donne une dose de 0,30 centigr. d'exalgine et la douleur disparaît de nouveau complètement au bout d'une demi-heure.

Observation LXX

Malade atteint de douleurs dentaires. On lui administre 0,60 centigr. d'exalgine en une fois. Le malade voit sa douleur disparaître complètement au bout d'une heure et demie.

Observation LXXI

Bizon, Auguste, trente-trois ans, serrurier, entré le 19 mars 1889, salle Chauffard, lit n° 12.

Ce malade est diabétique, ce n'est pas pour son diabète qu'il entre à l'hôpital, mais pour des douleurs dans les deux genoux, avec crampes dans les jambes et dou-

leurs de reins survenant surtout au moment où le malade se courbe. Il est soumis à l'exalgine dès son entrée à l'hôpital. Sous l'influence de son traitement le malade voit ses douleurs disparaître, mais peu à peu ; c'est après huit jours qu'il éprouve une réelle amélioration.

Le 1er mai ses douleurs ont complètement disparu.

La douleur des genoux surtout était fixe et intense et empêchait complètement le malade de marcher. Actuellement il marche comme lorsqu'il était bien portant et comme tout le monde.

Le malade avait déjà été soigné à l'hôpital St-Antoine où il éprouvait ces mêmes douleurs. Celles-ci pendant son traitement à St-Antoine, s'étaient bien atténuées, mais n'avaient pas disparu complètement et, suivant l'expression du malade, ne lui avaient jamais permis de marcher librement comme il le fait à présent, ce mot librement s'appliquant surtout aux genoux.

Le malade éprouvait aussi de la céphalalgie qui a disparu.

Le 6 mai le malade demande l'autorisation de sortir pendant deux jours pour ses affaires.

A son retour l'exalgine est supprimée pendant quelques jours et remplacée par la quinine, je ne sais trop pourquoi. Mais le malade se trouvant moins bien de la quinine que de l'exalgine, celle-ci est reprise et sous son influence les urines, qui étaient de huit litres à son entrée à l'hôpital, descendent à un litre et moins huit jours plus tard. Le sucre diminue aussi considérablement.

A sa sortie de l'hôpital le malade se trouve si bien de

l'exalgine qu'il la réclame à cor et à cris et demande qu'on lui en donne une certaine provision qu'il pourra utiliser chez lui.

Observation LXXII

Bernard, Alexandre, âgé de quarante et un ans, porteur aux Halles, entré le 18 mai 1889, salle Woillez, lit n° 30.

Ce malade dit avoir été épileptique, il est atteint depuis l'âge de deux ans, dit-il, par l'épilepsie. Vers sa quinzième année il a eu huit et neuf attaques par jour, surtout l'été par les fortes chaleurs ; l'hiver il n'avait pas d'attaques.

Actuellement le malade n'a plus d'attaques depuis quinze mois. Il souffre des reins et du ventre surtout après la fatigue et cela, dit-il, depuis qu'on lui a posé sur la région lombaire deux cautères dont il conserve les cicatrices.

Ce qu'il a de plus net encore et pour nous de plus intéressant, c'est qu'il est diabétique simplement polyurique. Il n'a pas de sucre dans l'urine, mais il pisse huit litres par vingt-quatre heures, à son entrée à l'hôpital.

Il est soumis à l'exalgine pour ses douleurs et sa polyurie, un quart d'heure après l'administration de l'exalgine le malade est étourdi et obligé de s'asseoir sur un banc, il est pris de sueur et cela dure un quart d'heure.

Le 21 mai, c'est-à-dire le deuxième jour depuis le début, le malade qui urinait huit litres à son entrée n'urine plus que sept litres.

Les douleurs ne sont pas améliorées.

Le 26 mai, c'est-à-dire le septième jour, le malade n'urine plus qu'un litre.

Le 2 juin les urines se maintiennent à un litre environ, les douleurs ont disparu.

Le 10 juin, le malade quitte l'hôpital.

Observation LXXIII

Cocâtre, âgé de quarante ans ; profession, bric à brac, atteint d'atrophie musculaire progressive datant de dix ans.

On s'aperçoit que le malade est diabétique le 22 février. On le soumet alors au traitement alimentaire, associé à l'exalgine et que nous avons résumé dans le tableau suivant.

Date.		Sucre.	Quantité d'urine.	Régime.	Médication.
Février	22	102 gr.	4 lit. 5		
	25	65	2 1	Complet.	Exalgine 1 gr. en 2 fois.
	26	90	3 25	Pain autorisé.	Exalgine 1 gr. en 2 fois.
	27	77	2 2	Complet.	Suppression.
	28	23	1 9	Complet.	Exalgine 0,50 centigr.
Mars	1	18	2 8	Complet.	Exalgine 1 gr.
	2	10	2 1	Pain autorisé.	Suppression.
	3	79	2 5	Pain autorisé.	Suppression.
	4	140	2 8	Pain autorisé.	Exalgine 1 gr.
	5	139	2 8	Complet.	Exalgine 1 gr.
	6	62	1 9	Complet.	Suppression.
	7	75	3 9	Complet.	Suppression.
	8	82	3 5	Complet.	Exalgine 1 gr.
	11	53	3 4	Complet.	Exalgine 1 gr.
	14	81	3 1	Complet.	Exalgine 1 gr.

Le malade éprouve une poussée atrophique.

Observation LXXIV

Malade atteint d'ataxie avec douleurs fulgurantes intenses. On administre l'exalgine à la dose de 0,20 centigr. le matin et 0,20 centigr. le soir. Cette médication est continuée pendant sept jours. Dès le début du traitement les douleurs fulgurantes sont très atténuées puis elles disparaissent complètement.

On cesse l'emploi de l'exalgine.

Observation LXXV

Senout, Rodolphe, âgé de 35 ans, typographe, entré le 20 mai 1889, salle Chauffard, lit n° 2.

Ce malade est atteint d'ataxie locomotrice, il éprouve des douleurs fulgurantes dans les jambes. Le malade a déjà pris de l'antipyrine et s'en est bien trouvé; ses douleurs avaient disparu pendant quatre mois. On le soumet à l'exalgine le 15 juin, il accuse alors après l'administration d'une dose de 0,40 centigrammes, des sifflements dans les oreilles; la tête tourne, il a de l'ivresse avec étourdissements. Ces phénomènes commençent cinq minutes après la prise du médicament et durent une à deux minutes. Les douleurs des jambes disparaissent 1/4 d'heure 20 minutes après et ne reparaissent pour ainsi dire plus ou d'une façon si passagère, si légère et si fugace que le malade n'y fait plus attention, tandis qu'avant l'administration de l'exalgine ces douleurs étaient continues et excessivement vives au point de crier.

Le 21 juin, les douleurs ont complètement disparu. Mais à ce moment le malade prend, je ne sais pourquoi, une dose un peu plus élevée que d'habitude, soit 0,80 c. en une seule fois et il éprouve deux minutes après une angoisse indéfinissable qui dure environ deux à trois minutes.

Le malade n'a d'ailleurs plus de douleur du tout, aussi l'exalgine est-elle supprimée le 24 juin.

Ici se termine la série de nos observations.

Nous pouvons remarquer que dans les différents groupes de cette série, l'exalgine s'est montrée d'une efficacité indéniable. Nous avons pu observer des exceptions, c'est vrai, mais nous pouvions d'après les résultats déjà obtenus prévoir ces exceptions et leur donner une cause.

Toutes les névralgies pures, essentielles, ont été justiciables de l'exalgine ; les névralgies secondaires ont été atténuées seulement, ce qui est bien naturel attendu que l'exalgine ne pouvait s'adresser à leurs causes multiples.

Les tuberculeux ont éprouvé un amendement de leurs symptômes, mais peu important et d'ailleurs théoriquement prévu.

Les diabétiques ont vu s'abaisser le chiffre de l'urine et du sucre dans des proportions réellement appréciables, je dirai même considérables, dans certains cas.

L'épilepsie nous a donné deux cas dans lesquels l'exalgine s'est montrée favorable chez l'un et nulle chez l'autre. Mais ce dernier, comme nous l'avions fait observer, était un alcoolique avéré, peu justiciable par conséquent d'un médicament qui ne pouvait s'adresser qu'à une seule indication.

L'ataxie locomotrice nous a permis d'observer la disparition complète de douleurs fulgurantes parfois très violentes dont se plaignaient les malades.

En somme, l'exalgine a toujours agi dans ces affections diverses, et à dose quelquefois double de celle qui nous donnait des effets curatifs, sans provoquer, comme une foule de médicaments, de symptômes inquiétants, ce qui fait que nous ignorons quelle serait la dose toxique chez l'homme.

Nous n'avons pu essayer naturellement d'éclairer ce point de la question par des expériences cliniques, attendu que, les résultats que nous cherchions nous ont toujours été donnés par des doses relativement faibles.

Il ne faudrait pas cependant se baser sur l'innocuité des doses habituelles et sur l'ignorance de la dose toxique exacte se rapportant à l'homme pour se permettre d'élever les doses pour obtenir un effet plus rapide ou plus intense.

Les expériences sur les animaux nous prouvent en effet que l'exalgine est un poison puissant, énergique et par là redoutable.

La susceptibilité individuelle est la mesure qui nous permet d'apprécier réellement la dose maxima ou minima à laquelle nous devons nous rapporter.

Nos observations nous ont montré que tel malade ne ressentait pas grand'chose de la dose habituelle alors que tel autre et pour la même dose accusait des symptômes quelquefois d'une certaine intensité.

Nous nous sommes assuré que la dose de 0,40 centigr. par 24 heures est généralement suffisante, cependant

nous sommes allé dans différents cas et selon les indications jusqu'à 0,80 centigr. et un gramme, mais nous n'avons pas dépassé cette dose qui chez les uns provoquait peu de réaction et chez d'autres une réaction intense.

Je termine en donnant quelques renseignements pharmacologiques.

L'exalgine, comme je l'ai déjà dit, est peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude, et très soluble dans l'alcool et même dans l'eau légèrement alcoolisée.

Voici une formule de potion.

Exalgine..................	2 gr. 50
Alcoolat de menthe.........	15 gr.

Dissoudre et ajouter :

Sirop......................	30 gr.
Eau........................	195 gr.

Chaque cuillerée contient 0,25 centigr. d'exalgine.

Autre formule de potion, celle-ci très recommandable et se conservant parfaitement.

Exalgine....................	2 gr.
Teinture du zeste d'oranger....	5
Sp de fleur d'oranger.........	30
Eau dist.....................	120

Faire dissoudre l'exalgine dans la teinture, ajouter le sirop et l'eau.

Chaque cuillerée à soupe contient 0,20 centigr. et chaque cuillerée à café 0,05 centigr. d'exalgine.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A. — **Physiologie.**

I. — La méthylacétanilide ou exalgine est un dérivé aromatique toxique, capable d'agir puissamment sur le système nerveux sensible et moteur d'abord, puis ensuite sur les systèmes respiratoire et circulatoire.

A dose toxique, il agit sur le globule sanguin, comme tous les poisons de la même classe et diminue l'énergie des échanges gazeux dans le sang

II. — L'exalgine tue les animaux à la dose de 0,45 centigr. par kilogramme du poids de l'animal. L'équivalent de toxicité est donc encore très élevé.

III. — A la dose toxique mortelle, l'animal éprouve des convulsions violentes, de l'insensibilité, il meurt rapidement par asphyxie.

IV. — A dose toxique, mais non mortelle, (0,20 centigram. par kilogramme), on observe des phénomènes d'impulsion.

La température ne baisse qu'en administrant des doses faibles successives pendant quelques heures.

V. — Chez l'homme sain des doses de 0,25 à 0,40 centigr. ne produisent aucun phénomène, ou seulement un peu de vertige ou de bourdonnement d'oreille.

Chez les rares fébricitants auxquels le médicament a été administré, on observe des troubles plus accentués.

VI. — L'exalgine agit d'abord sur la sensibilité, son action sur la thermogenèse est postérieure et accessoire.

B. — **Clinique thérapeutique.**

I. — L'exalgine administrée à la dose de 0,20 à 0,40 centigr. chez des sujets non fébricitants pouvant être considérés comme en état physiologique n'a produit aucun désordre.

II. — La dose de 0,25 à 0,40 et même 0,80 centigr. a modifié considérablement la douleur chez les sujets atteints de névralgies ou de phénomènes douloureux quelconques.

III. — Bien que l'exalgine soit toxique, l'équivalent de 0,45 centigr. par kilogramme du poids, est assez élevé pour qu'on puisse affirmer que les doses thérapeutiques sont absolument inoffensives et que ce nouveau médicament est beaucoup moins dangereux que l'aconitine, la digitaline et tous les alcaloïdes ordonnés fréquemment aux malades.

IV. — La dose thérapeutique varie entre 0,25 et 0,80 centigr. administrés dans les vingt-quatre heures.

V. — A ces doses, l'exalgine n'a jamais produit d'autres troubles que des vertiges ou bourdonnements d'oreille. Du côté de la peau nous n'avons jamais remarqué quoi que ce soit, à part (dans deux cas) de légères et fugaces démangeaisons.

VI. — L'exalgine est un excellent agent anesthésique, d'autant plus précieux qu'il n'irrite pas l'estomac et que les doses sont peu élevées.

VII. — L'analgésie est remarquable dans les névralgies essentielles, mais elle s'est montrée moins constante dans les douleurs d'origine rhumatismale.

C. — **Pharmacologie.**

I. — L'exalgine est peu soluble dans l'eau froide, mais elle se dissout facilement, dans les solutions faiblement alcoolisées.

II. — L'exalgine n'ayant aucun goût, il est facile de l'administrer soit en poudre, soit dans des solutions légèrement aromatiques.

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu par le Président de la thèse,
DAMASCHINO.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

IMPRIMERIE LEMALE ET Cie, HAVRE